

آنتی بادی ها و آنتی ژن ها



پروتئین های مشابهی در برابر مواد بسیاری، نه فقط سموم میکروبی، تولید می شوند این پروتئین ها به نام عمومی آنتی بادی ها (antibodies) نامیده شدند. سپس موادی که باعث تولید آنتی بادی می شوند یا توسط آنتی بادی ها شناسایی می شوند آنتی ژن ها (antigens) نامیده شدند. آنتی بادی ها، و پذیرنده های آنتی ژنی سلول T (فصل ۷) دو دسته از مولکول هایی هستند که در سیستم ایمنی آداپتیو برای اتصال به آنتی ژن ها به کار می روند (جدول ۱-۵). مولکول های کمپلکس سازگاری نسجی (MHC) نیز به آنتی ژن های پپتیدی متصل می گردند اما خصوصیات آنها بسیار متفاوت بوده و عملکرد آنها ارائه پپتیدها به پذیرنده های آنتی ژنی سلول T است نه پاسخ به آنتی ژن ها به طریقی که آنتی بادی ها و پذیرنده های سلول T (TCR)، که به ترتیب بر سطح لنفوسیت های B و T حضور دارند، عمل می کنند (فصل ۶ را ببینید). آنتی بادی ها تقریباً یک قرن پیش از شناخته شدن پذیرنده های آنتی ژنی روی سطح سلول های T، کشف شدند و این مولکول ها در مقایسه با مولکول های MHC و TCR، به طیف وسیع تری از ساختمانهای آنتی ژنی اتصال می یابند و قدرت تمایز بیشتری بین آنتی ژن های مختلف و نیز قویترین نیروی اتصال با آنتی ژن ها را دارند. در این فصل ساختمان آنتی بادی و ویژگیهای اتصال آن به آنتی ژن شرح داده می شود.

آنتی بادی ها تنها توسط سلول های رده لنفوسیتی B ساخته می شوند و به دو صورت وجود دارند: آنتی بادی های متصل به غشاء بر سطح لنفوسیت های B که به عنوان پذیرنده آنتی ژنی عمل می کنند و

۱۵۸	ساختار آنتی بادی
۱۵۸	ویژگی های کلی ساختار آنتی بادی
۱۶۳	ویژگی های ساختاری مناطق متغیر آنتی بادی ها
۱۶۴	ویژگی های ساختاری مناطق ثابت آنتی بادی ها
۱۶۸	آنتی بادی های مونوکلونال
۱۷۲	سنتز، به هم پیوستن و بروز مولکول های Ig
۱۷۴	نیمه عمر آنتی بادی ها
۱۷۴	اتصال آنتی بادی و آنتی ژن
۱۷۴	ماهیت آنتی ژن های بیولوژیک
۱۷۷	اساس ساختاری و شیمیایی اتصال به آنتی ژن
۱۷۹	ارتباط بین ساختار و عملکرد مولکول های آنتی بادی
۱۸۰	ویژگی های مرتبط با شناسایی آنتی ژن
۱۸۱	ویژگی های مرتبط با اعمال اجرایی
۱۸۳	خلاصه

آنتی بادی ها، پروتئین های در گردش هستند که در مهره داران در پاسخ به تماس با ساختارهای بیگانه که آنتی ژن نامیده می شوند، تولید می گردند، و میانجی های ایمنی همورال بر علیه همه انواع میکروب ها هستند. آنتی بادی ها بسیار متنوع بوده و در شناسایی ساختارهای مولکولی بیگانه بسیار اختصاصی عمل می کنند. از آنجا که این پروتئین ها به عنوان مولکول های در گردش محافظت کننده بر علیه توکسین دیفتری کشف شدند، در ابتدا آنتی توکسین نامیده شدند. پس از درک این موضوع که

جدول ۵-۱. ویژگی های اتصال آنتی ژن به مولکول های شناسایی کننده آنتی ژن در سیستم ایمنی

ویژگی	ایمونوگلوبولین (Ig)	پذیرنده سلول T (TCR) ^a
		
ناحیه اتصال یابنده به آنتی ژن	از سه CDR در دومین V_H و سه CDR در دومین V_L تشکیل شده است	از سه CDR در دومین های $V\alpha$ و سه CDR در دومین های $V\beta$ تشکیل شده است (در رایج ترین شکل TCR)
ماهیت آنتی ژنی که متصل می شود	ماکرومولکول ها (پروتئین ها، چربی ها، پلی ساکاریدها) و مواد شیمیائی کوچک	کمپلکس های پپتید - MHC
ماهیت شاخص های آنتی ژنی مورد شناسایی	شاخص های خطی و فضایی ماکرومولکول ها و مواد شیمیائی مختلف	شاخص های خطی پپتیدها، تنها تعداد کمی اسید آمینه پپتید به یک مولکول MHC اتصال می یابد
میل پیوندی (affinity)	10^{-11} - 10^{-7} M; K_d : میل پیوندی متوسط Ig ها در 10^{-5} - 10^{-10} M; K_d	
اتصال به آنتی ژن	جریان پاسخ ایمنی افزایش می یابد	
سرعت اتصال و جدا شدن	سرعت اتصال سریع - سرعت جدا شدن متغیر	سرعت اتصال و جدا شدن آهسته

a. ساختار و عملکرد مولکول های TCR به ترتیب در فصل ۷ مورد بحث قرار خواهد گرفت.

علائم اختصاری: CDR، ناحیه شاخص های مکمل؛ K_d ، ثابت تجزیه؛ MHC، کمپلکس سازگاری بافتی اصلی؛ V_H ، دومین متغیر زنجیره سنگین Ig؛ V_L ، دومین متغیر زنجیره سبک Ig؛ $V\alpha$ ، $V\beta$ ، دومین های متغیر زنجیره های α و β مولکول TCR.

اعمال آنتی بادی ها با شناسایی آنتی ژن اختصاصی آغاز می گردد.

حذف آنتی ژن اغلب به واکنش متقابل آنتی بادی با سایر اجزای سیستم ایمنی نیز نیازمند است که این اجزاء شامل مولکول هایی چون پروتئین های کمپلمان یا سلول هایی مثل فاگوسیت ها و ماست سل ها می باشند. اعمال اجرایی که توسط آنتی بادی ها انجام می شوند عبارتند از: خنثی کردن میکروب ها یا فرآورده های سمی آنها، فعال کردن سیستم کمپلمان، اپسونیزه کردن پاتوژن ها به منظور افزایش فاگوسیتوز، سایتوتوکسیسیته سلولی با واسطه آنتی بادی که در آن آنتی بادی ها سلول های عفونی شده را هدف قرار داده و جهت لیز شدن در اختیار سلول های سیستم ایمنی ذاتی قرار می دهند و فعال شدن ماست سل توسط آنتی بادی جهت بیرون راندن کرم های انگلی. این اعمال اجرایی آنتی بادی ها در فصل ۱۳ به تفصیل آمده است.

زمانی که خون جدا شده از افراد، پس از قرار گرفتن در لوله لخته می شود، آنتی بادی ها در بخش مایع موسوم به سرم

آنتی بادی های ترشحی، که عملکرد حفاظت علیه میکروب ها را دارند. شناسایی آنتی ژن توسط آنتی بادی های متصل به غشای سلول های B، بکر، این نفوسیت ها را فعال کرده و پاسخ ایمنی همورال را آغاز می کند. سلول های B فعال شده، به پلاسما سل هایی تمایز می یابند که آنتی بادی های ترشحی با ویژگی های یکسانی را به همانند پذیرنده های آنتی ژنی ترشح می کنند. اشکال ترشحی آنتی بادی ها، در پلاسما (بخش مایع خون)، ترشحات مخاطی و در مایع میان بافتی حضور دارند. آنتی بادی ها، آنتی ژن ها را شناسایی کرده و همچنین به واسطه عملکردهای اجرایی خود، به حذف آنتی ژن ها کمک می کنند. آنتی بادی های ترشح شده سموم میکروبی را خنثی کرده، از ورود و انتشار پاتوژن ها جلوگیری می کنند، و مکانیسم های اجرایی متعددی را جهت حذف آنتی ژن ها به راه می اندازند. همان طور که بعداً بحث خواهیم کرد، نواحی مختلف مولکول های آنتی بادی مسئول شناسایی آنتی ژن ها و همچنین بسیاری از عملکردهای اجرایی هستند، اما همه

آنتی‌بادی‌ها که سبب روشن شدن ساختمان آنها شد، کشف بیماران مبتلا به مولتیپل میلوما، یک تومور مونوکلونال پلاسماسل‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی، بود. این بیماران اغلب در خون و ادرارشان، مقادیر فراوانی از مولکول‌های آنتی‌بادی دارند که از نظر بیوشیمیایی کاملاً متشابه می‌باشند (به وسیله کلون سرطانی [neoplastic] تولید شده‌اند). ایمونولوژیست‌ها دریافتند که می‌توانند این آنتی‌بادی‌ها را خالص نمایند تا هموزن شوند و بعد آنها را تجزیه و تحلیل کنند. درک این موضوع که سلول‌های میلومایی یک نوع ایمونوگلوبولین تولید می‌کنند، منجر به ابداع یک تکنولوژی بسیار مهم برای تولید آنتی‌بادی‌های مونوکلونال شد، که در این فصل توضیح داده می‌شود. دسترسی به جمعیت‌های همگنی از آنتی‌بادی‌ها و پلاسماسل‌های تولیدکننده آنتی‌بادی منوکلونال، امکان آنالیز ساختاری دقیق مولکول‌های آنتی‌بادی و کلون کردن مولکولی ژن‌های آنتی‌بادی‌ها را تسهیل نمود. پیشرفت‌های عمده‌ای در درک ما از سیستم ایمنی آدپتو به وجود آمده است.

ویژگی‌های کلی ساختار آنتی‌بادی

پروتئین‌های سرم یا پلاسما را می‌توان به طور فیزیکی بر اساس خاصیت حلالیتشان به دو گروه آلبومین و گلوبولین تقسیم کرد و می‌توان آنها را بر اساس تفاوت در بار، به وسیله تکنیکی که الکتروفورز (electrophoresis) نامیده می‌شود، با دقت بیشتری از هم تفکیک کرد. در جداسازی الکتروفور تیک سرم یا پلاسما بیشتر آنتی‌بادی‌ها از نظر سرعت حرکت در میدان الکتریکی در سومین گروه گلوبولین‌ها قرار می‌گیرند، از این رو بر مبنای سومین حرف الفبای یونانی، **گاماگلوبولین‌ها** نامیده می‌شوند (توجه شود که گاماگلوبولین‌ها شامل تمام کلاس‌های آنتی‌بادی‌ها، که پیش از این توصیف شد، می‌باشند نه فقط کلاس IgG). نام رایج دیگر برای آنتی‌بادی با توجه به ایمنی بخش بودن قسمت گاماگلوبولین سرم یا پلاسما، **ایمونوگلوبولین (Ig)** است. در تمام قسمت‌های این کتاب واژه‌های آنتی‌بادی و ایمونوگلوبولین به جای یکدیگر استفاده می‌شوند.

تمام مولکول‌های آنتی‌بادی خصوصیات ساختمانی یکسانی دارند اما در مناطق اتصال به آنتی‌ژن تفاوت‌های عمده‌ای را با یکدیگر نشان می‌دهند. این تفاوت‌ها در

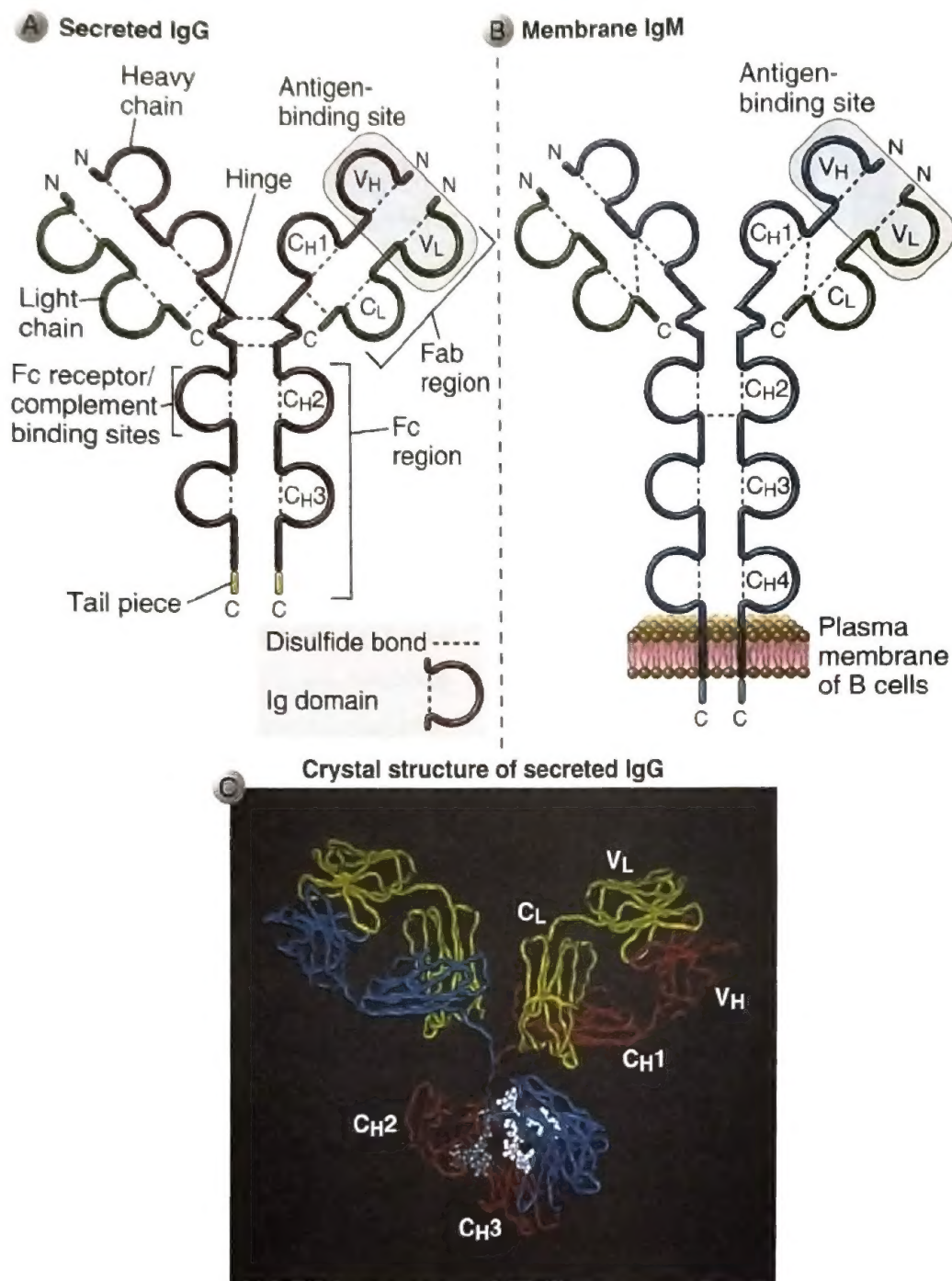
(serum) باقی می‌مانند. سرم فاقد فاکتورهای انعقادی (که در طی تشکیل لخته مورد استفاده قرار می‌گیرند) می‌باشد اما حاوی سایر پروتئین‌های پلاسمایی می‌باشد. به سرمی که حاوی مقادیر قابل ملاحظه از مولکول‌های آنتی‌بادی برای اتصال به یک آنتی‌ژن خاص است معمولاً **آنتی‌سرم** (antiserum) گفته می‌شود. به مطالعه آنتی‌بادی‌ها و واکنش آنها با آنتی‌ژن‌ها **سرم‌شناسی** (serology) اطلاق می‌گردد. غلظت مولکول‌های آنتی‌بادی اختصاصی برای یک آنتی‌ژن خاص در سرم را اغلب می‌توان با رقیق کردن متوالی سرم و تعیین آخرین رقتی از سرم که بعد از آن دیگر اتصال آنتی‌ژن - آنتی‌بادی شناسایی نمی‌شود، مشخص کرد. این فرآیند تعیین غلظت مواد با استفاده از سنجش رقت‌های سریالی، تیتراسیون نامیده می‌شود و به غلظتی از آنتی‌بادی که با این روش تعیین می‌گردد، تیتر می‌گویند. تیترهای بالا از مولکول‌های آنتی‌بادی اختصاصی برای آنتی‌ژن خاص نیازمند رقیق‌سازی بیشتر می‌باشد.

یک شخص ۷۰ کیلوگرمی سالم و بالغ روزانه در حدود ۲ تا ۳ گرم آنتی‌بادی تولید می‌کند. تقریباً $\frac{2}{3}$ آنتی‌بادی‌های تولیدشده را آنتی‌بادی به نام ایمونوگلوبولین A (IgA) تشکیل می‌دهد که بیشتر آن از پلاسماسل‌های روده‌ای تولید شده و به درون لومن روده ترشح می‌شوند.

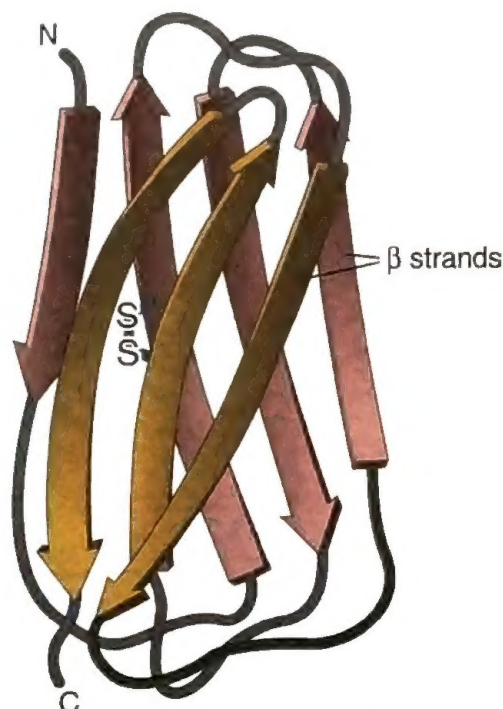
ساختار آنتی‌بادی

شناخت ساختار آنتی‌بادی‌ها، بینش خوبی از عملکرد آنتی‌بادی را فراهم نموده است. همچنین آنالیز ساختار آنتی‌بادی، پایه‌ای برای روشن شدن و توضیح مکانیسم‌های تنوع پذیرنده آنتی‌ژنی فراهم آورده است، که به طور کامل در فصل ۸ مورد بررسی قرار خواهد گرفت.

مطالعات اولیه در زمینه ساختار آنتی‌بادی‌ها بر روی آنتی‌بادی‌های خالص شده از خون افرادی که با آنتی‌ژن‌های گوناگونی ایمن شده بودند، انجام شد. با استفاده از این روش‌ها، امکان تعیین دقیق ساختار آنتی‌بادی وجود نداشت زیرا در سرم آنتی‌بادی‌های مختلفی وجود دارند که هر یک توسط کلون‌های مختلف لنفوسیت‌های B که به نواحی (اپی‌توپ‌های) متفاوت یک آنتی‌ژن متصل می‌شوند، تولید می‌گردند. این مخلوط آنتی‌بادی‌ها، آنتی‌بادی‌های پلی‌کلونال نامیده می‌شوند. یک پیشرفت اساسی در زمینه تولید



شکل ۱-۵. ساختار یک مولکول آنتی‌بادی. A. تصویر شماتیک یک مولکول IgG ترشحی. جایگاه‌های اتصال به آنتی‌ژن از کنار هم قرارگرفتن دومین‌های متغیر زنجیره سبک (V_L) و زنجیره سنگین (V_H) تشکیل شده‌اند. نواحی ثابت زنجیره سنگین به نواحی دمی ختم می‌شوند. جایگاه اتصالی کمپلمان و پذیرنده Fc در مناطق ثابت زنجیره سنگین به طور تقریبی نشان داده شده است. B. تصویر شماتیک یک مولکول IgM غشائی بر سطح لنفوسیت. مولکول IgM غشائی یک دومین ناحیه ثابت (C_H) از مولکول IgG بیشتر دارد و شکل غشائی آنتی‌بادی دارای بخش‌های غشاءگذر و درون سیتوپلاسمی در انتهای کربوکسیلی خود است که مولکول را به غشای پلاسمائی متصل می‌کند. C. ساختمان یک مولکول IgG انسان که به وسیله کریستالوگرافی اشعه X تعیین شده است. در این تصویر روبانی از مولکول ترشحی IgG، زنجیره‌های سبک به رنگ سبز و زنجیره‌های سنگین با رنگ‌های آبی و قرمز و کربوهیدرات‌هایی که به طور کوالان به پروتئین‌های زنجیره سنگین Ig متصل می‌باشند با رنگ خاکستری نشان داده شده‌اند. N و C در انتهای زنجیره‌های پلی‌پپتیدی به ترتیب به انتهای آمینی و کربوکسی اشاره دارند. (Courtesy of Dr. Alex McPherson, University of California, Irvine)



شکل ۲-۵. ساختار یک دومین ایمونوگلوبولین. هر دومین از دو دسته از دستجات β که به صورت ناهمسو قرار دارند تشکیل شده است، زرد و قرمز، و صفحات چین خورده β را تشکیل می‌دهد که با یک باند دی‌سولفید به هم متصل شده‌اند. یک دومین C (ثابت) به صورت شماتیک نشان داده شده است که دارای ۳ و ۴ دسته β در هر دو صفحه است. N و C در انتهای زنجیره‌های پلی‌پپتیدی به ترتیب به انتهای آمینی و کربوکسی اشاره دارند.

مختلف، متفاوت می‌باشد. منطقه متغیر یک زنجیره سنگین (V_H) در کنار منطقه متغیر یک زنجیر سبک (V_L) قرار گرفته و تشکیل جایگاه اتصالی آنتی‌ژن را می‌دهند (به شکل ۱-۵ نگاه کنید). از آنجایی که واحد ساختاری مرکزی هر مولکول آنتی‌بادی از دو زنجیره سبک و دو زنجیره سنگین تشکیل شده، بنابراین هر مولکول آنتی‌بادی حداقل دارای دو جایگاه اتصالی آنتی‌ژن می‌باشد.

دومین‌های ایمونوگلوبولینی منطقه C دور از جایگاه اتصالی آنتی‌ژن قرار گرفته‌اند و در شناسایی آنتی‌ژن شرکت نمی‌کنند. مناطق C زنجیره سنگین با سایر مولکول‌ها و سلول‌های سیستم ایمنی واکنش متقابل دارند و در نتیجه بسیاری از اعمال اجرایی آنتی‌بادی‌ها، از طریق آنها انجام می‌شوند. به علاوه زنجیره سنگین به دو شکل که انتهای کربوکسی آنها متفاوت است، وجود دارد: یکی از آنها زنجیره

نواحی اتصال به آنتی‌ژن لازم است تا آنتی‌بادی‌های مختلف توانایی اتصال به آنتی‌ژن‌های متعددی که از نظر ساختمانی با هم متفاوتند، را داشته باشند. در هر فرد میلیون‌ها کلون‌ها مختلف از سلول‌های B وجود دارد که هر یک از این کلون‌ها مولکول‌های آنتی‌بادی با جایگاه اتصال به آنتی‌ژن یکسان، ولی متفاوت از جایگاه اتصال آنتی‌بادی‌های تولید شده به وسیله سایر کلون‌ها، تولید می‌کنند. اعمال اجرایی و خواص فیزیکوشیمیایی مشترک آنتی‌بادی‌ها مربوط به قسمت‌هایی غیر از ناحیه اتصال به آنتی‌ژن است که تغییرات نسبتاً کمی را در بین آنتی‌بادی‌های مختلف دارند.

هر مولکول آنتی‌بادی یک ساختار مرکزی متقارن دارد که از دو زنجیره سبک یکسان و دو زنجیره سنگین یکسان تشکیل می‌شود (شکل ۱-۵). زنجیره‌های سبک و سنگین از یک سری واحدهای تکرارشونده و شبیه به هم، به طول تقریبی ۱۱۰ اسید آمینه تشکیل شده‌اند و به طور مستقل و به شکل کروی تا می‌خورند که به نام **دومین Ig** (domain) - که در فصل‌های ۳ و ۴ معرفی شدند - نامیده می‌شوند. هر دومین ایمونوگلوبولین از دو لایه صفحه چین‌دار بتا (β -pleated sheet) تشکیل شده که هر لایه از سه تا پنج رشته از زنجیره‌های پلی‌پپتیدی ناهمسو (antiparallel) تشکیل شده است (شکل ۲-۵). این دو لایه به وسیله یک پل دی‌سولفیدی کنار هم نگاه داشته می‌شوند و زنجیره‌های مجاور هر صفحه β به وسیله حلقه‌های کوتاهی به هم متصل می‌شوند. اسید آمینه‌های بعضی از این حلقه‌ها بسیار متغیرند و برای شناسایی آنتی‌ژن مهم هستند که در این فصل شرح داده می‌شود.

زنجیره‌های سنگین و سبک هر دو دارای ناحیه متغیر (V) در انتهای آمینی خود هستند که در شناسایی آنتی‌ژن نقش دارند و در انتهای کربوکسی خود دارای ناحیه ثابت (C) هستند که نواحی C زنجیره‌های سنگین، برخی از اعمال اجرایی آنتی‌بادی‌ها را انجام می‌دهند. منطقه متغیر زنجیره سنگین از یک دومین Ig و منطقه ثابت آن از سه یا چهار دومین Ig تشکیل شده‌اند. هر زنجیره سبک از یک دومین Ig ناحیه متغیر و یک دومین Ig ناحیه ثابت تشکیل شده است. مناطق متغیر را از این رو به این نام می‌خوانند که توالی‌های اسیدهای آمینه‌ای آنها، در میان آنتی‌بادی‌های ساخته شده توسط کلون‌های سلولی B

بوده و شامل زنجیره سبک کامل (V_L و C_L) همراه با قطعه V_H-C_H1 از زنجیره سنگین می‌باشند. هر یک از این قطعات شامل دومین‌های جفت‌شده V_L و V_H به نام Fab (قطعه اتصال به آنتی‌ژن، fragment, antigen binding) هستند و به همین دلیل ویژگی اتصال به آنتی‌ژن را در خود حفظ می‌کنند. سومین قطعه شامل دو پپتید مشابه حاوی دومین‌های C_H2 و C_H3 زنجیره سنگین می‌باشد که توسط پیوند دی‌سولفیدی به هم متصل شده‌اند. این قطعه از IgG تمایل به بهم پیوستگی و متبلور شدن به صورت یک شبکه را دارد و در نتیجه F_C (قطعه بلورین، fragment, crystallizable) نامیده می‌شود. هنگامی که از آنزیم پپسین به جای آنزیم پاپائین برای شکستن IgG خرگوش تحت شرایط هضم محدود استفاده شود، عمل پروتئولیز دور از ناحیه لولا اتفاق افتاده و موجب تولید یک قطعه IgG به نام $F(ab')_2$ همراه با ناحیه لولا و پیوند دی‌سولفیدی بین زنجیره‌های دست نخورده و سالم و دو جایگاه اتصال به آنتی‌ژن مشابه می‌شود (شکل ۳-۵).

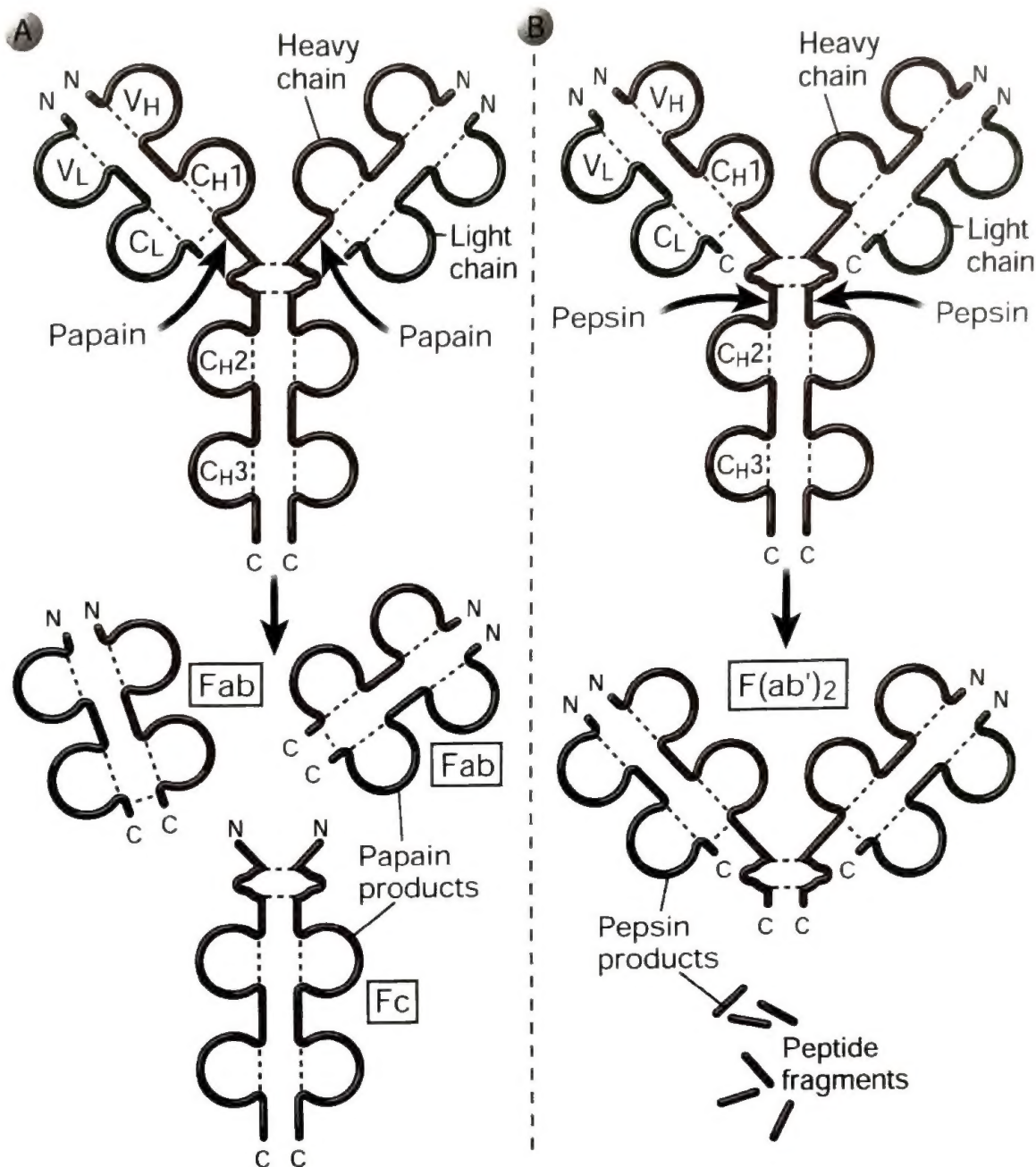
سازمان‌یابی اساسی مولکول آنتی‌بادی که از تجربیات پروتئولیز IgG خرگوش استنتاج شده، در مورد تمامی مولکول‌های Ig از همه ایزوتایپ‌ها و همه گونه‌ها صدق می‌کند، و واژه‌های Fab ، $F(ab')_2$ و Fc به طور گسترده‌ای برای توصیف این نواحی مختلف از آنتی‌بادی‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرد. در واقع، این تجربیات اولین مدارک را دال بر این که اعمال شناسایی آنتی‌ژن و اعمال اجرایی مولکول‌های Ig از لحاظ فضایی جدا از هم قرار گرفته‌اند، فراهم کرده‌اند.

بسیاری از پروتئین‌های دیگر در سیستم ایمنی، و همچنین بسیاری از پروتئین‌هایی که عملکردهای ایمونولوژیکی شناخته شده‌ای ندارند دارای دومین‌هایی با ساختار تاخوردگی Ig هستند و دارای دو صفحه β کنار هم هستند که توسط یک پل دی‌سولفیدی به هم متصل می‌باشند. تمام مولکول‌هایی که دارای این نوع دومین هستند متعلق به ابرخانواده Ig بوده و تصور می‌شود که تمام قطعات ژنی کدکننده دومین‌های Ig این مولکول‌ها از یک ژن اجدادی منشأ گرفته‌اند. دومین‌های Ig یا V یا C به شبه V (V-like) و شبه C (C-like) تقسیم‌بندی می‌شوند. دومین‌های V در مقایسه با دومین‌های C از پلی‌پپتید

سنگین فرورفته در غشاء پلاسمایی لنفوسیت‌های B را در آنتی‌بادی‌های متصل به غشاء تشکیل می‌دهد و شکل دیگر، تنها در آنتی‌بادی‌های ترشحی یافت می‌شود. مناطق C زنجیره‌های سبک در اعمال اجرایی شرکت نداشته و مستقیماً به غشای سلولی متصل نمی‌شوند.

واکنش‌های کووالان از نوع پیوند دی‌سولفیدی، زنجیره‌های سبک و سنگین را بهم متصل می‌کنند که این پیوندهای دی‌سولفیدی بین اسیدهای آمینه سیستمین در انتهای کربوکسی زنجیره سبک و دومین C_H1 زنجیره سنگین تشکیل می‌شوند. در اتصال زنجیره‌های سنگین و سبک برهم‌کنش‌های غیرکووالان بین دومین‌های V_L و V_H و نیز بین دومین‌های C_H1 و C_L شرکت دارند. دو زنجیره سنگین هر مولکول آنتی‌بادی به صورت کووالان و از طریق باندهای دی‌سولفیدی به یکدیگر متصل می‌شوند. انواع مختلفی از آنتی‌بادی‌ها وجود دارند که کلاس یا ایزوتایپ نامیده می‌شوند، که ساختارهای زنجیره سنگین متفاوت دارند و بعداً با جزئیات در این فصل بحث می‌شود. در ایزوتایپ IgG ، این باندهای دی‌سولفید بین اسیدهای آمینه سیستمین در دومین‌های C_H2 نزدیک به ناحیه تانخورده‌ای به نام لولا (hinge region) که دومین C_H1 را به C_H2 وصل می‌کند تشکیل می‌شوند (که بعداً با جزئیات بیشتر در این فصل شرح داده می‌شود). در سایر ایزوتایپ‌ها محل قرارگیری باندهای دی‌سولفیدی ممکن است متفاوت باشد. واکنش‌های غیر کووالان در جفت‌شدن زنجیره‌های سنگین نیز شرکت دارند (مثل پیوند بین سومین دومین C_H3).

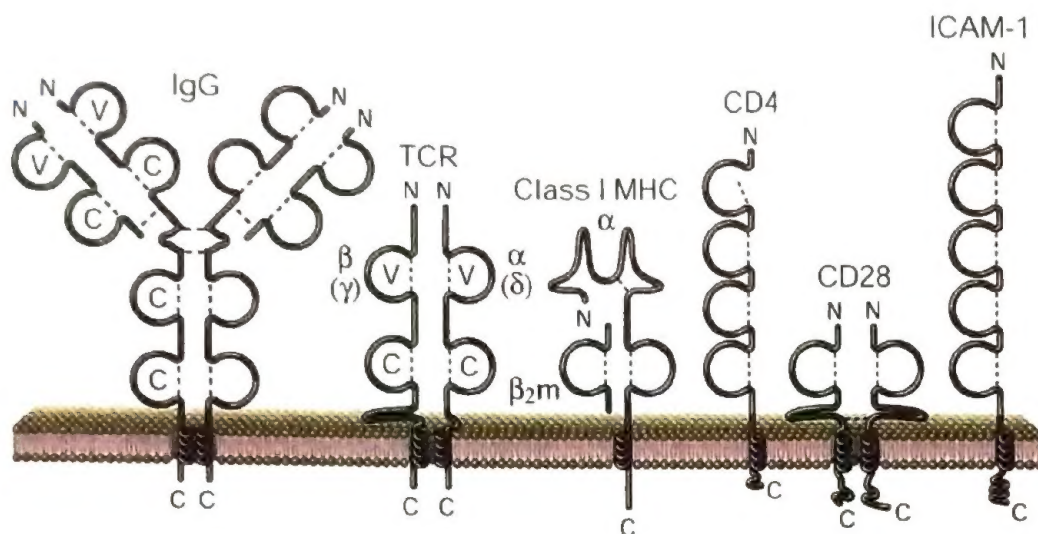
قسمت متصل شونده به آنتی‌ژن در یک مولکول آنتی‌بادی ناحیه Fab می‌باشد، و انتهای کربوکسی که در اعمال اجرایی آنتی‌بادی شرکت دارد ناحیه Fc می‌باشد. این نواحی در ابتدا به وسیله پروتئولیز مولکول‌های IgG خرگوش شناسایی شد. در مولکول IgG ناحیه لولای بین دومین‌های C_H1 و C_H2 زنجیره سنگین حساس‌ترین منطقه برای شکست پروتئولیتیک می‌باشد زیرا این ناحیه تانخورده بوده و بنابراین جایگاه‌های پروتئولیتیک آن به راحتی در دسترس هستند. اگر IgG خرگوش تحت تأثیر آنزیم پاپائین در شرایط پروتئولیز محدود قرار گیرد، آنزیم بر روی ناحیه لولا اثر گذاشته و مولکول IgG را به سه قطعه مجزا می‌شکند (شکل ۳-۵). دو قطعه از آنها کاملاً با هم مشابه



شکل ۳-۵. قطعات حاصل از پروتئولیز یک مولکول IgG. مطالعات اولیه در مورد ویژگی‌های قطعات پروتئولیتیک IgG خرگوش، دیدگاه مهمی نسبت به ویژگی‌های ساختاری کلی همه مولکول‌های Ig را ایجاد کرد. مولکول‌های IgG خرگوش بوسیله آنزیم‌های پاپائین (A) و پپسین (B) در مکان‌هایی که با پیکان نشان داده شده شکسته می‌شوند. آنزیم پاپائین دو پائین دو ناحیه اتصال آنتی‌ژن (قطعات Fab) را از قسمتی از مولکول IgG که به کمپلمان و پذیرنده‌های Fc متصل می‌شود (قطعه Fc) جدا می‌کند. آنزیم پپسین یک قطعه اتصال به آنتی‌ژن دوظرفیتی [F(ab')₂] تولید می‌کند. N و C در انتهای زنجیره‌های پلی‌پپتیدی به ترتیب به انتهای آمینی و کربوکسی اشاره دارند.

(پذیرنده‌های KIR سلول کشنده طبیعی NK)، شرح داده شدند. مثال‌هایی از اعضای با اهمیت ابرخانواده Ig در سیستم ایمنی در شکل ۴-۵ آورده شده است.

طولانی‌تری تشکیل شده و حاوی دو صفحه چین‌دار بتای اضافی در داخل ساندویچ صفحات β هستند. بعضی از اعضای ابرخانواده Ig در فصول ۳ (مولکول‌های چسبان اندوتلیال ICAM-1 و VCAM-1) و در فصل ۴



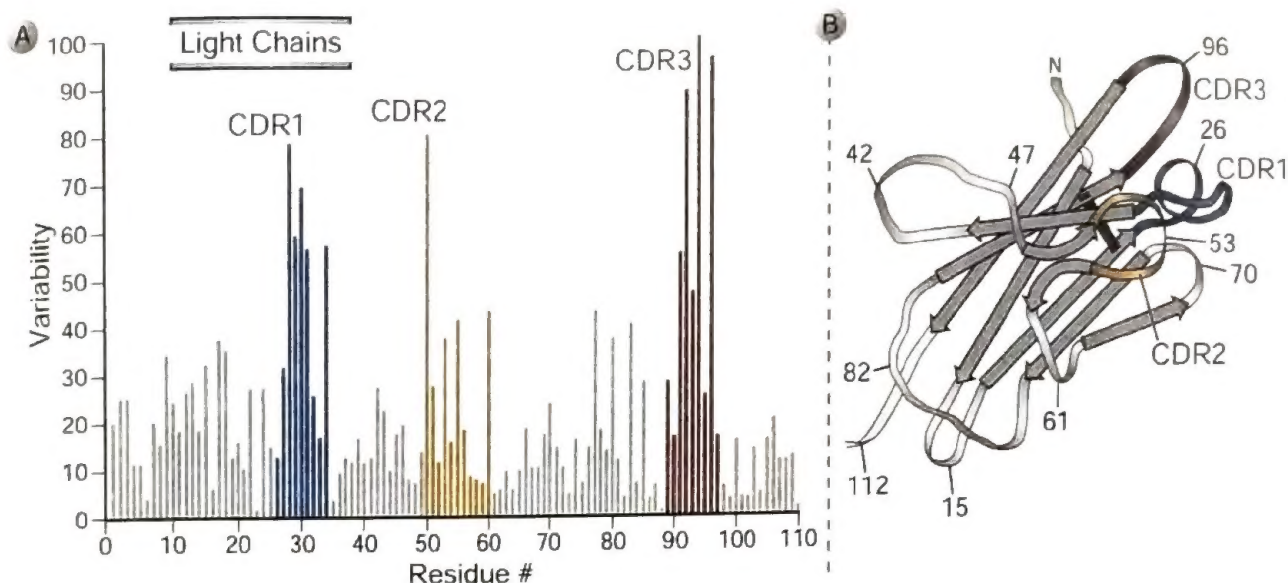
شکل ۴-۵. مثال‌های از پروتئین‌های ابرخانواده Ig در سیستم ایمنی. آنچه در اینجا نشان داده شده است شامل مولکول IgG متصل به غشاء؛ پذیرنده سلول T؛ مولکول کلاس I MHC؛ پذیرنده کمکی CD4 سلول‌های T، CD28، یک پذیرنده کمک تحریکی روی سلول‌های T؛ و مولکول چسبان ICAM-1، می‌باشد. C و N در انتهای زنجیره‌های پلی‌پپتیدی به ترتیب به انتهای آمینی و کربوکسی اشاره دارند.

CDRهای مولکول‌های آنتی‌بادی مختلف وجود دارند، باعث به وجود آمدن سطوح واکنشی متمایز و در نتیجه ویژگی‌های آنتی‌بادی‌های افراد می‌شوند. در هر دو قطعه V_L و V_H ، حلقه CDR3 متغیرترین ناحیه از این سه ناحیه می‌باشد. همانگونه که در فصل ۸ بحث خواهد شد، در مقایسه با CDR1 و CDR2، مکانیسم‌های ویژه‌ای برای ایجاد تنوع بیشتر در توالی ناحیه CDR3 وجود دارند. در یک مولکول آنتی‌بادی، سه ناحیه بسیار متغیر در دومین V_L و سه ناحیه بسیار متغیر در دومین V_H کنار یکدیگر قرار می‌گیرند تا یک سطح اتصال به آنتی‌ژن را به وجود آورند. لوپ‌های بسیار متغیر را می‌توان به انگشت‌هایی که از هر دومین متغیر برآمده‌اند تشبیه کرد که سه انگشت از زنجیره سبک و سه انگشت از زنجیره سنگین در کنار هم آمده‌اند تا جایگاه اتصال به آنتی‌ژن را بسازند (شکل ۵-۶). توانایی تا خوردن مناطق V به منظور تشکیل دومین Ig اغلب به وسیله توالی اسید آمینه‌ای حفاظت شده مناطق داریستی مجاور CDRs تعیین می‌گردد. محدود شدن تغییرات توالی به این سه ناحیه کوتاه سبب می‌شود تا علی‌رغم تغییراتی که باعث اختصاصیت آنتی‌بادی‌های مختلف می‌شوند، ساختمان پایه همه آنتی‌بادی‌ها حفظ گردد.

اتصال مولکول آنتی‌بادی به آنتی‌ژن اساساً به

ویژگی‌های ساختاری مناطق متغیر آنتی‌بادی‌ها

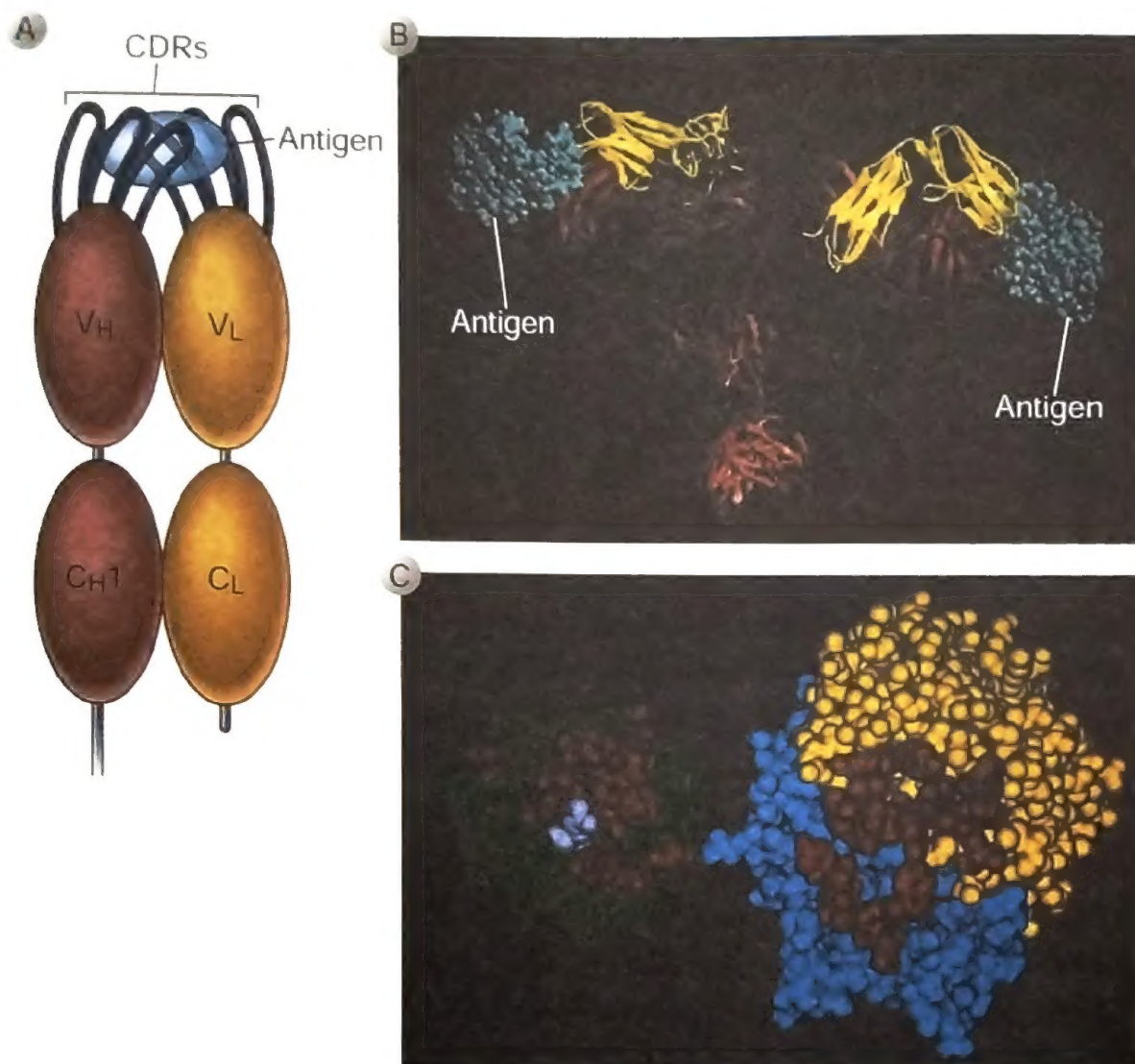
بیشترین تفاوت در توالی و تنوع در بین آنتی‌بادی‌های مختلف، مربوط به سه قطعه کوتاه در مناطق V زنجیره سنگین و سه قطعه در مناطق V زنجیره سبک می‌باشد. این قطعات که دارای حداکثر تنوع می‌باشند به نام نواحی بسیار متغیر (hypervariable regions) خوانده می‌شوند، که مانند سه حلقه بیرون زده هستند که زنجیره‌های مجاور صفحات β را به هم متصل کرده و دومین‌های V پروتئین‌های زنجیره‌های سبک و سنگین ایمونوگلوبولین را تشکیل می‌دهند (شکل ۵-۵). هر کدام از این نواحی بسیار متغیر طولی در حدود ۱۰ اسید آمینه دارند و در مکان‌های بسیار محافظت شده‌ای به نام توالی‌های داریستی (framework sequences) که دومین منطقه V ایمونوگلوبولین را تشکیل می‌دهند، قرار گرفته‌اند. از آنجایی که این توالی‌ها سطح مکملی را برای شکل اتصالی سه‌بعدی آنتی‌ژن ایجاد می‌کنند لذا نواحی بسیار متغیر را نواحی شاخص‌های مکمل ([CDRs] complementarity determining regions) می‌نامند. این نواحی را به ترتیب از انتهای آمینی V_L یا V_H ، CDR1، CDR2 و CDR3 می‌نامند. تفاوت‌هایی که از نظر توالی اسید آمینه‌ای بین



شکل ۵-۵. مناطق بسیار متغیر در مولکول‌های Ig. A. خطوط عمودی رسم شده میزان تغییر پذیری را نشان می‌دهند، برای این منظور میزان تفاوت‌های موجود در هر واحد اسید آمینه‌ای بین زنجیره‌های سبک Igهای مختلف که به طور مستقلی تعیین توالی شده‌اند، در برابر شماره اسید آمینه‌ای که از انتهای آمینی در نظر گرفته شده، رسم گردیده است. این آنالیز نشان می‌دهد که بیشترین اسیدهای آمینه متغیر در سه «ناحیه بسیار متغیر» واقع شده‌اند و با رنگ‌های آبی، زرد و قرمز به ترتیب مربوط به CDR1، CDR2 و CDR3 نشان داده شده‌اند. این سه منطقه بسیار متغیر در زنجیره سنگین هم وجود دارند (نشان داده نشده است). این روش برای نشان دادن تغییرات اسید آمینه‌ای در مولکول‌های Ig، نمودار کابات - وو (Kabat-Wu plot) نامیده می‌شود، که نام دو دانشمندی است که این روش را ابداع کردند. B. تصویر سه بعدی حلقه‌های بسیار متغیر CDR در دومین متغیر (V) زنجیره سبک. حلقه‌های CDR1، CDR2 و CDR3 در منطقه V زنجیره سبک به ترتیب با رنگ‌های آبی، زرد و قرمز نشان داده شده‌اند. این حلقه‌ها از نظر تغییر پذیری متناظر با مناطق بسیار متغیر رسم شده در تصویر A هستند. مناطق بسیار متغیر زنجیره سنگین نیز در سه حلقه قرار گرفته‌اند (نشان داده نشده است) که مجموعه این شش حلقه در کنار هم قرار می‌گیرند و سطح اتصال آنتی‌ژن را ایجاد می‌کنند (شکل ۵-۶ را نگاه کنید). توجه کنید که در شکل ۵-۲، یک دومین ثابت ایمونوگلوبولینی که CDRها را ندارد نشان داده شده است.

ویژگی‌های ساختاری مناطق ثابت آنتی‌بادی‌ها
مولکول‌های آنتی‌بادی بر اساس اختلافات ساختمانی مناطق C زنجیره سنگین خود به کلاس‌ها و زیرکلاس‌های مختلف تقسیم می‌شوند. به مولکول‌های آنتی‌بادی مختلف کلاس‌ها یا ایزوتایپ‌ها (isotypes) می‌گویند و به نام‌های IgA، IgG، IgE، IgD و IgM نامیده می‌شوند (جدول ۵-۲). در انسان‌ها، می‌توان برای طبقه‌بندی بیشتر، ایزوتایپ‌های IgA و IgG را به ترتیب به زیرکلاس‌ها (subclasses) یا زیر انواع (subtypes) IgA1 و IgA2 و IgG1 و IgG2 و IgG3 و IgG4 تقسیم کرد (موش که اغلب در مطالعات پاسخ‌های ایمنی مورد استفاده قرار می‌گیرد از لحاظ زیرکلاس‌های ایزوتایپ IgG با انسان تفاوت دارد و زیرکلاس‌های IgG در موش عبارتند از: IgG1، IgG2a، IgG2b و IgG3؛ برخی از

فعالیت مناطق بسیار متغیر V_L و V_H مربوط می‌شود. مطالعات کریستالوگرافی مجموعه‌های آنتی‌ژن - آنتی‌بادی نشان می‌دهند که هنگام اتصال به آنتی‌ژن واحدهای اسید آمینه‌ای CDRها تماس گسترده‌ای را با آنتی‌ژن دارند (شکل ۵-۶). بیشترین تماس با سومین منطقه بسیار متغیر (CDR3) است. با این وجود، در اتصال به آنتی‌ژن تنها مناطق CDR شرکت نمی‌کنند و واحدهای داریستی نیز ممکن است با آنتی‌ژن تماس داشته باشند. ضمناً در اتصال آنتی‌بادی‌های اختصاصی به برخی از آنتی‌ژن‌ها، ممکن است یک یا چندین CDR در خارج از منطقه تماس با آنتی‌ژن قرار گیرند و بنابراین اتصال به برخی از آنتی‌ژن‌ها ممکن است به صورت مستقل از بعضی CDRهای زنجیره سنگین و سبک رخ دهد.



شکل ۵-۶. اتصال یک آنتی‌ژن به آنتی‌بادی. A. یک نمای شماتیک از نواحی شاخص مکمل (CDRs) تولیدکننده ناحیه اتصال به آنتی‌ژن. CDRهای زنجیره سبک و سنگین حلقه‌هایی هستند که از سطح دو دومین IgV به خارج برجسته شده و همراه با هم یک سطح اتصال به آنتی‌ژن را تشکیل می‌دهند. B. این مدل از آنتی‌ژن پروتئین کروی (لیزوزیم تخم‌مرغ) که به مولکول آنتی‌بادی متصل شده است، نشان می‌دهد که چگونه جایگاه اتصال آنتی‌ژن در مولکول آنتی‌بادی ماکرومولکول‌های محلول را در حالت طبیعی (چین خورده) در خود جای می‌دهد. زنجیره سنگین آنتی‌بادی به رنگ قرمز و زنجیره سبک به رنگ زرد و آنتی‌ژن به رنگ آبی نشان داده شده است. C. نمایی از سطوحی که لیزوزیم تخم‌مرغ (سبز) با یک قطعه Fab از آنتی‌بادی مونوکلونال ضد لیزوزیم تخم‌مرغ (V_H به رنگ آبی و V_L به رنگ زرد) واکنش نشان داده‌اند ارائه شده است. اسید آمینه‌هایی از لیزوزیم تخم‌مرغ و قطعه Fab که با هم واکنش نشان داده‌اند با رنگ قرمز مشخص شده است. یک اسید آمینه گلوتامین که حضورش مهم است به شیار آنتی‌بادی متصل می‌شود.

آنتی‌بادی‌های مربوط به ایزوتایپ‌ها یا زیرنوع‌های دیگر، متفاوت می‌باشد. زنجیره‌های سنگین را با حروف الفبای یونانی مطابق با ایزوتایپ آنتی‌بادی آنها نشان می‌دهند: برای زنجیره سنگین IgA1 از حرف α_1 ، IgA2 از حرف α_2 ، IgD از حرف δ ، IgE از حرف ϵ ، IgG1 از حرف γ_1 ، IgG2 از

گونه‌های موش مانند C57BL/6 ژن IgG2a را ندارند اما یک ایزوتایپ مشابه به نام IgG2c را تولید می‌کنند). نواحی C زنجیره‌های سنگین تمام مولکول‌های آنتی‌بادی که متعلق به یک ایزوتایپ یا زیرکلاس هستند، به طور اساسی از نظر توالی اسید آمینه‌ای یکسان هستند. این توالی در

امکان پذیر می گردد. بعضی از تفاوت های اصلی بین مناطق ثابت زیرکلاسهای IgG مربوط به ناحیه لولا می باشد. این مسئله سبب شده است تا زیرکلاس های IgG اشکال بسیار متفاوتی به خود بگیرند. علاوه بر این، انعطاف پذیری مولکول های آنتی بادی تا حدودی ناشی از توانایی هر دومین V_H برای چرخش همراه با دومین C_H1 مجاور خود می باشد.

دوکلاس یا ایزوتایپ زنجیره سبک به نام های κ و λ نامیده می شوند که از طریق مناطق ثابت (C) انتهای کربوکسی خود قابل تشخیص از هم دیگر هستند. هر مولکول آنتی بادی دارای دو زنجیره سبک κ یکسان و یا دو زنجیره سبک λ یکسان است. اما هرگز هر دو نوع را همزمان ندارد. در انسان ها در حدود ۶۰٪ مولکول های آنتی بادی دارای زنجیره سبک κ و حدود ۴۰٪ زنجیره سبک λ را دارند. در بیماران مبتلا به تومورهای سلول B تغییرات برجسته ای در این نسبت می تواند اتفاق بیفتد، زیرا بسیاری از سلول های سرطانی (neoplastic) از یک کلون سلول B منشأ می گیرند و یک نوع از مولکول های آنتی بادی را با زنجیره سبک مشابه تولید می کنند. در واقع، از نسبت سلول های دارای زنجیره κ به سلول های دارای زنجیره λ اغلب برای تشخیص کلینیکی لنفوم های سلول B استفاده می شود. در موشها، آنتی بادهایی با زنجیره سبک κ در حدود ده برابر آنتی بادی های با زنجیره سبک λ می باشند. برخلاف ایزوتایپ های زنجیره سنگین هیچ تفاوتی در عملکرد آنتی بادی های دارای زنجیره سبک κ و آنتی بادی هایی با زنجیره سبک λ شناخته نشده است.

آنتی بادی ها به اشکال ترشچی یا متصل به غشا سلول وجود دارند که از نظر توالی اسید آمینه ای انتهای کربوکسیلی ناحیه C زنجیره سنگین با هم تفاوت دارند. نوع ترشچی که در خون، ترشحات مخاطی و سایر مایعات خارج سلولی یافت می شود، دارای انتهای کربوکسیل هیدروفیل (آبدوست) به نام قطعه دمی (tail piece) است. نوع غشایی آنتی بادی دارای یک توالی اسید آمینه انتهای کربوکسی است که دو بخش دارد: یک قسمت غشاء گذر (transmembrane) هیدروفوب آلفا هلیکسی دارد که در ادامه به یک دم داخل سلولی ختم می شود که حاوی یک ناحیه نزدیک غشای ۳ اسید آمینه ای با بار مثبت می باشد (شکل ۵-۸). اسیدهای آمینه ای که بار مثبت دارند، به سر گروه های فسفولیپیدی با بار منفی که در سمت داخلی غشای

حرف $\gamma 2$ ، IgG3 از حرف $\gamma 3$ ، IgG4 از حرف $\gamma 4$ و IgM از حرف μ استفاده می شود. در انسان، آنتی بادهای IgE و IgM در منطقه ثابت خود چهار دومین Ig متوالی دارند (شکل ۵-۱). مناطق ثابت آنتی بادهای IgG، IgA و IgD فقط از سه دومین Ig تشکیل شده است. این دومین ها به صورت دومین های C_H نشان داده می شوند و به ترتیب از انتهای آمینی به سمت انتهای کربوکسی شماره گذاری می گردند (برای مثال C_H1 و C_H2 و الی آخر). در هر ایزوتایپ، این مناطق ممکن است به صورت اختصاصی تر نامگذاری شوند (برای مثال $C\gamma 1$ و $C\gamma 2$ در IgG).

ایزوتایپ ها و زیرکلاس های مختلف آنتی بادی ها
اعمال اجرایی مختلفی را انجام می دهند. دلیل این مطلب آن است که اکثر اعمال اجرایی آنتی بادی ها به واسطه اتصال مناطق C زنجیره سنگین به پذیرنده های Fc ($FcRs$) سطح سلولهای مختلف مثل فاگوسیت ها، سلولهای کشنده طبیعی (NK) و ماست سل ها و پروتئین های پلاسمائی مثل پروتئین های کمپلمان انجام می شوند. ایزوتایپ ها و زیرکلاس های آنتی بادی ها از نظر مناطق C خود با هم اختلاف دارند که همین مسئله باعث اختلاف در مولکول های اتصال و اعمال اجرایی آنها می شود. اعمال اجرایی هر یک از ایزوتایپ های آنتی بادی ها در جدول ۲-۵ فهرست شده است و با جزئیات بیشتر در ادامه این فصل و همین طور فصل ۱۳ بحث می شود.

مولکول های آنتی بادی، انعطاف پذیر (flexible)
می باشند که همین امر موجب اتصال به آرایش های متفاوتی از آنتی ژنها می شود. هر مولکول آنتی بادی حداقل دارای دو جایگاه اتصال برای آنتی ژن است که هر کدام از یک جفت دومین V_H و V_L تشکیل شده اند. بیشتر مولکول های Ig این نواحی اتصال را در جهتی قرار می دهند که بتوانند به طور همزمان به دو مولکول آنتی ژن بر روی یک سطح صاف (مانند سلول) متصل شوند (شکل ۷-۵). این انعطاف پذیری تا حدود زیادی به دلیل وجود منطقه لولا (hinge region) است که در برخی ایزوتایپ ها بین C_H1 و C_H2 قرار دارد. طول منطقه لولا در بین ایزوتایپ های مختلف حدوداً از ۱۰ تا بیش از ۶۰ واحد اسید آمینه متغیر است. قسمت هایی از این توالی یک ساختار تانخورده و انعطاف پذیر به خود می گیرند، به طوری که تحرک مولکولی بین دومین C_H1 و C_H2

جدول ۲-۵. ایزوتایپ‌های آنتی‌بادی در انسان

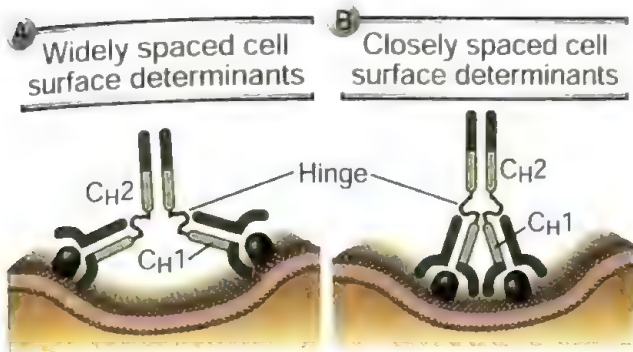
Isotype of Antibody	Subtypes (H Chain)	Plasma Concentration (mg/mL)	Half-Life (Days)	Secreted Form	Functions ^a
IgA	IgA1,2 ($\alpha 1$ or $\alpha 2$)	3.5	6	Mainly dimer; also monomer, trimer	Mucosal immunity
IgD	None (δ)	Trace	3	Monomer	B cell antigen receptor
IgE	None (ϵ)	0.05	2	Monomer	Defense against helminthic parasites, immediate hypersensitivity
IgG	IgG1-4 ($\gamma 1, \gamma 2, \gamma 3$, or $\gamma 4$)	13.5	23	Monomer	Opsonization, complement activation, antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, neonatal immunity, feedback inhibition of B cells
IgM	None (μ)	1.5	5	Pentamer	Naive B cell antigen receptor (monomeric form), complement activation

^aThe effector functions of antibodies are discussed in detail in Chapter 13.
Ig, Immunoglobulin.

آنتی‌بادی‌ها، به شکل منومر هستند (یعنی دارای دو زنجیره سنگین و دو زنجیره سبک می‌باشند). در مقابل، اشکال ترشحی IgA و IgM (multimeric) را می‌دهند که در آنها دو یا چندین واحد ساختاری چهار زنجیره‌ای مرکزی آنتی‌بادی از طریق پیوندهای کووالانس به هم متصل می‌شوند. IgM می‌تواند عمدتاً به صورت پنتامر یا هگزامری از ساختمان چهار زنجیره‌ای مرکزی ترشح شود در حالی که IgA اغلب به صورت دایمر ترشح می‌شود. این مجموعه‌ها از واکنش‌های متقابل قطعات دمی تشکیل می‌شوند که این قطعات دمی در انتهای کربوکسی اشکال ترشحی زنجیره‌های سنگین α و μ قرار

پلاسمایی واقع شده‌اند متصل شده، و به لنگری شدن این پروتئین در غشاء کمک می‌کنند و گاهی اوقات به آنها توالی توقف انتقال (stop-transfer sequence) گفته می‌شود. در مولکول‌های IgM و IgA غشایی، بخش سیتوپلاسمی زنجیره سنگین کوتاه است (فقط سه اسید آمینه طول دارد) در مولکول‌های IgE و IgG غشایی، ناحیه دم تقریباً ۳۰ اسید آمینه طول دارد و شامل یک موتیف پیام‌رسانی می‌باشد که به فعال شدن سلول‌های B خاطره کمک می‌کند (فصل‌های ۷ و ۱۲ را مشاهده کنید).

IgE و IgG ترشحی و همه مولکول‌های Ig غشایی، بدون توجه به ایزوتایپ و با توجه به واحد ساختاری پایه



شکل ۵-۷. قابلیت انعطاف مولکول‌های آنتی‌بادی.

دو جایگاه اتصال به آنتی‌ژن در یک مونومر Ig می‌توانند به طور همزمان به دو شاخص آنتی‌ژنی که در فاصله‌های مختلفی از هم قرار دارند، متصل شوند. در شکل A، یک مولکول Ig کشیده شده است تا بتواند به دو شاخص سطح سلولی که در فاصله زیادی از هم قرار دارند متصل شود و در B، همان آنتی‌بادی به دو شاخص در نزدیکی هم متصل می‌شود. این قابلیت انعطاف به طور عمده ناشی از مناطق لولا می‌باشد که در بین اولین منطقه ثابت زنجیره سنگین (CH1) و دومین منطقه ثابت زنجیره سنگین (CH2) قرار دارند و امکان می‌دهند تا جایگاه‌های اتصال به آنتی‌ژن مستقل از مابقی مولکول حرکت کنند.

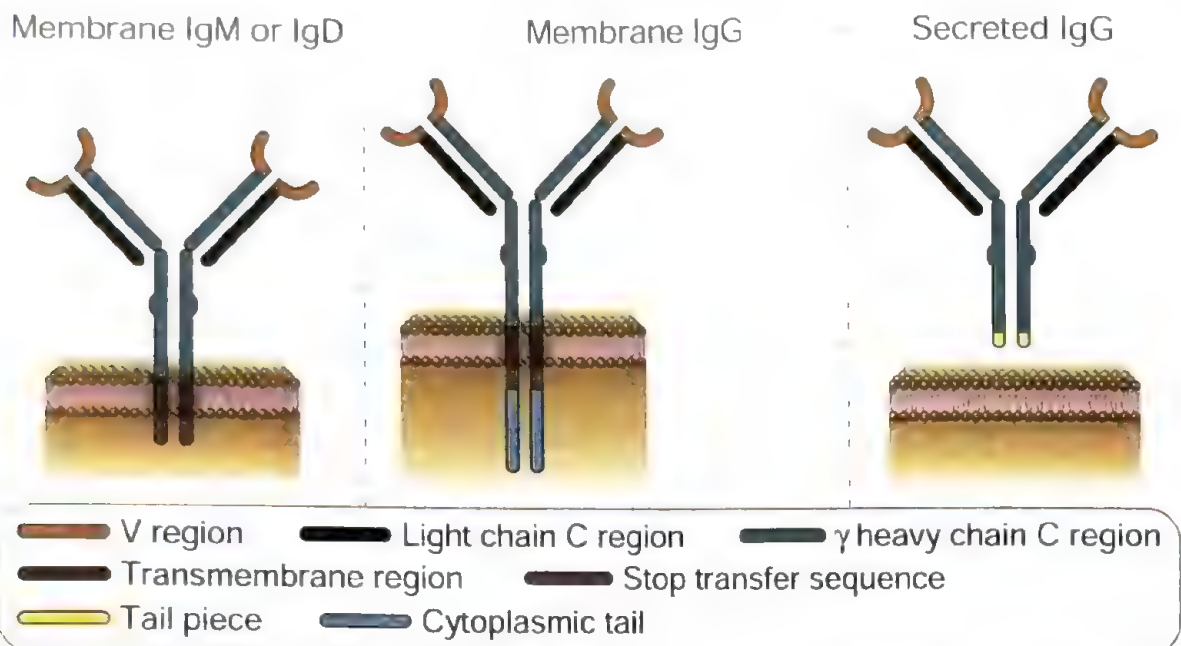
آنتی‌بادی‌های مونوکلونال

آنتی‌بادی‌های مونوکلونال مجموعه‌ای از آنتی‌بادی‌های یکسان می‌باشند. همه مولکول‌های یک مجموعه آنتی‌بادی مونوکلونال توسط دودمانی از یک کلون منفرد سلول B تولید می‌شوند و بنابراین ناحیه V یکسانی دارند و به همان آنتی‌ژنی که در ابتدا سلول B را فعال کرده است، متصل می‌شوند. یک تومور پلاسماسل (میلوما یا پلاسماسایتوما) مانند اغلب تومورها با هر منشأ سلولی، مونوکلونال است و بنابراین آنتی‌بادی‌هایی تولید می‌کند که دارای یک ویژگی هستند. در اغلب موارد، خصوصیت آنتی‌بادی مشتق از تومور مشخص نیست و بنابراین از آنتی‌بادی میلوما نمی‌توان جهت شناسایی یا اتصال به مولکول خاصی استفاده نمود. به هر حال، کشف تولید آنتی‌بادی‌های مونوکلونال توسط این تومورها منجر به این نظریه شد که ممکن است بتوان آنتی‌بادی‌های مونوکلونال مشابهی با خصوصیات مورد نظر به وسیله نامیرا کردن سلول‌های تولیدکننده آنتی‌بادی یک حیوان ایمن شده به وسیله آنتی‌ژن اختصاصی را تولید کرد. روش انجام این کار در سال ۱۹۷۵ توسط جورج کوهلر و

دارند (به جدول ۲-۵ نگاه کنید). مولکول‌های مولتی‌مر IgM و IgA دارای یک پلی‌پپتید غیر-Ig ۱۵kD اضافی به نام زنجیره الحاقی (joining [J]) نیز می‌باشند که از طریق پیوند دی‌سولفیدی به قطعات دمی متصل شده و سبب پایداری مجموعه‌های مولتی‌مر و عبور مولتی‌مرها از سلول‌های اپی‌تلیال، از ناحیه قاعده جانبی به مجرا (لومینال) می‌گردد. همانطور که بعداً خواهیم دید اشکال مولتی‌مر آنتی‌بادی‌ها با اویدیتی بیشتری در مقایسه با اشکال مونومر به آنتی‌ژن‌ها متصل می‌شوند.

آنتی‌بادی‌های گونه‌های مختلف در نواحی C و بخش‌های داربست نواحی V با همدیگر متفاوتند. بنابراین، زمانی که مولکول‌های Ig از یک گونه به یک گونه دیگر وارد می‌شوند (برای مثال آنتی‌بادی‌های سرم اسب یا آنتی‌بادی‌های مونوکلونال موشی تزریق شده به انسان) گیرنده، آن را به عنوان یک بیگانه تلقی می‌کند، یک پاسخ ایمنی ایجاد کرده و آنتی‌بادی‌هایی علیه نواحی C آنتی‌بادی وارد شده ایجاد می‌کند. اثر منفی این پاسخ ضداپتونوگلوبولین بر استفاده از آنتی‌بادی‌ها به عنوان عوامل درمانی، با جزئیات بیشتر در این فصل بحث می‌شود.

تفاوت‌های کمی در توالی آنتی‌بادی‌های افراد مختلف حتی در یک گونه وجود دارد که نشان‌دهنده پلی‌مورفیسم‌های به ارث رسیده در ژن‌های کدکننده ناحیه C زنجیره‌های سبک و سنگین Ig است. هنگامی که شکل‌های پلی‌مورف یک اپیمونوگلوبولین تنها در برخی از افراد یک گونه توسط آنتی‌بادی‌ها قابل تشخیص باشد، توالی‌هایی که بین افراد متفاوت می‌باشند را آلوتیپ (allotype) می‌نامند و آنتی‌بادی که یک تفاوت آلوتیپ را شناسایی می‌کند آنتی‌آلوتیپ نامیده می‌شود. حتی در یک فرد، تفاوت‌های میان آنتی‌بادی‌های مختلف که مربوط به CDR هاست، ایدیوتیپ (idiotype) آنتی‌بادی را تشکیل می‌دهند. آنتی‌بادی که بخش‌هایی از CDRهای سایر آنتی‌بادی‌ها را شناسایی می‌کند، آنتی‌بادی ضدایدیوتیپ نامیده می‌شود. تئوری‌های جالبی در مورد تولید آنتی‌بادی‌های ضدایدیوتیپ علیه آنتی‌بادی‌های خودی جهت کنترل پاسخ‌های ایمنی مطرح شده است اما شواهد کمی جهت حمایت از اهمیت این مکانیسم بالقوه تنظیم ایمنی وجود دارد.



شکل ۵-۸. اشکال غشایی و ترشحاتی زنجیره‌های سنگین Ig. اشکال غشایی زنجیره‌های سنگین Ig و نه اشکال ترشحاتی دارای مناطق درون غشاء گذر هستند که از اسیدهای آمینه آب‌گریز تشکیل شده‌اند و دارای دومین‌های سیتوپلاسمی هستند که تفاوت زیادی در ایزوتایپ‌های مختلف دارند. در زنجیره سنگین μ و δ غشایی قسمت سیتوپلاسمی دارای فقط سه واحد اسید آمینه و منطقه سیتوپلاسمی زنجیره سنگین IgE و IgG غشایی (زنجیره‌های سنگین γ و ϵ غشایی) دارای ۲۰-۳۰ واحد اسید آمینه است. فرم‌های ترشحاتی به قطعه‌ای در انتهای C ختم می‌شوند که در بین ایزوتایپ‌ها تفاوت دارند: μ دارای یک قطعه دم بلند (۲۱ واحد اسید آمینه) می‌باشد که در ایجاد شکل پنتامر دخالت دارد، IgG فقط یک قطعه دم کوتاه (۳ واحد اسید آمینه) دارد.

حیوان می‌باشند.

آنتی‌بادی‌های مونوکلونال کاربردهای عملی بسیاری در تحقیق و تشخیص پزشکی و درمان دارند، برخی از شایع‌ترین کاربردهای آنها به شرح زیر است:

- **شناسایی شاخص‌های فنوتایپی منحصر به انواع سلول‌های خاص.** اساس طبقه‌بندی جدید لنفوسیت‌ها و سایر لکوسیت‌ها، اتصال به آنتی‌بادی‌های مونوکلونال اختصاصی آن جمعیت سلولی است که اغلب با استفاده از فلوسیتومتری و تکنیک‌های مرتبط انجام می‌شود (ضمیمه III را ببینید). این آنتی‌بادی‌ها برای تعیین مجموعه‌های تمایزگذاری (cluster of differentiation [CD]) در انواع مختلف سلول‌ها به کار می‌رود (فصل ۲ و ضمیمه I را ببینید).
- **تشخیص ایمنی (immunodiagnosis).** تشخیص بسیاری از بیماری‌های عفونی و سیستمیک و حتی

سزار مایلشتاین توصیف شد و یکی از باارزش‌ترین پیشرفت‌ها در بیولوژی و پزشکی گردید. این روش به وسیله ادغام سلول B از یک حیوان ایمن شده (معمولاً یک موش) با یک رده سلولی میلومای نامیرا و کشت سلول‌ها در شرایطی که فقط سلول‌های طبیعی ادغام شده و سلول‌های توموری بتوانند زنده بمانند انجام می‌شود (شکل ۹-۵). سلول‌های ادغام شده حاصل که رشد می‌کنند، به دلیل اینکه هیبریدی از سلول‌های B نرمال و یک تومور میلوما هستند، هیبریدوما نامیده می‌شوند. هر هیبریدوما تنها یک Ig که از یک سلول B حیوان مصون شده مشتق می‌شود تولید می‌کنند. آنتی‌بادی‌های ترشح شده به وسیله کلون‌های هیبریدوما از لحاظ اتصال به آنتی‌ژن مورد نظر، غربالگری شده، و کلون مشخص با خصوصیات مورد نظر انتخاب شده و گسترش می‌یابد. محصولات این کلون‌های منفرد آنتی‌بادی‌های مونوکلونال می‌باشند که هر کدام برای یک اپی‌توپ منفرد روی آنتی‌ژن اختصاصی هستند و مورد استفاده برای مصون کردن

سلول‌ها و برای مهار یا تخلیه ملکول‌های ترشح شده و برای مطالعه عملکرد سلول‌های خاص به کار می‌روند.

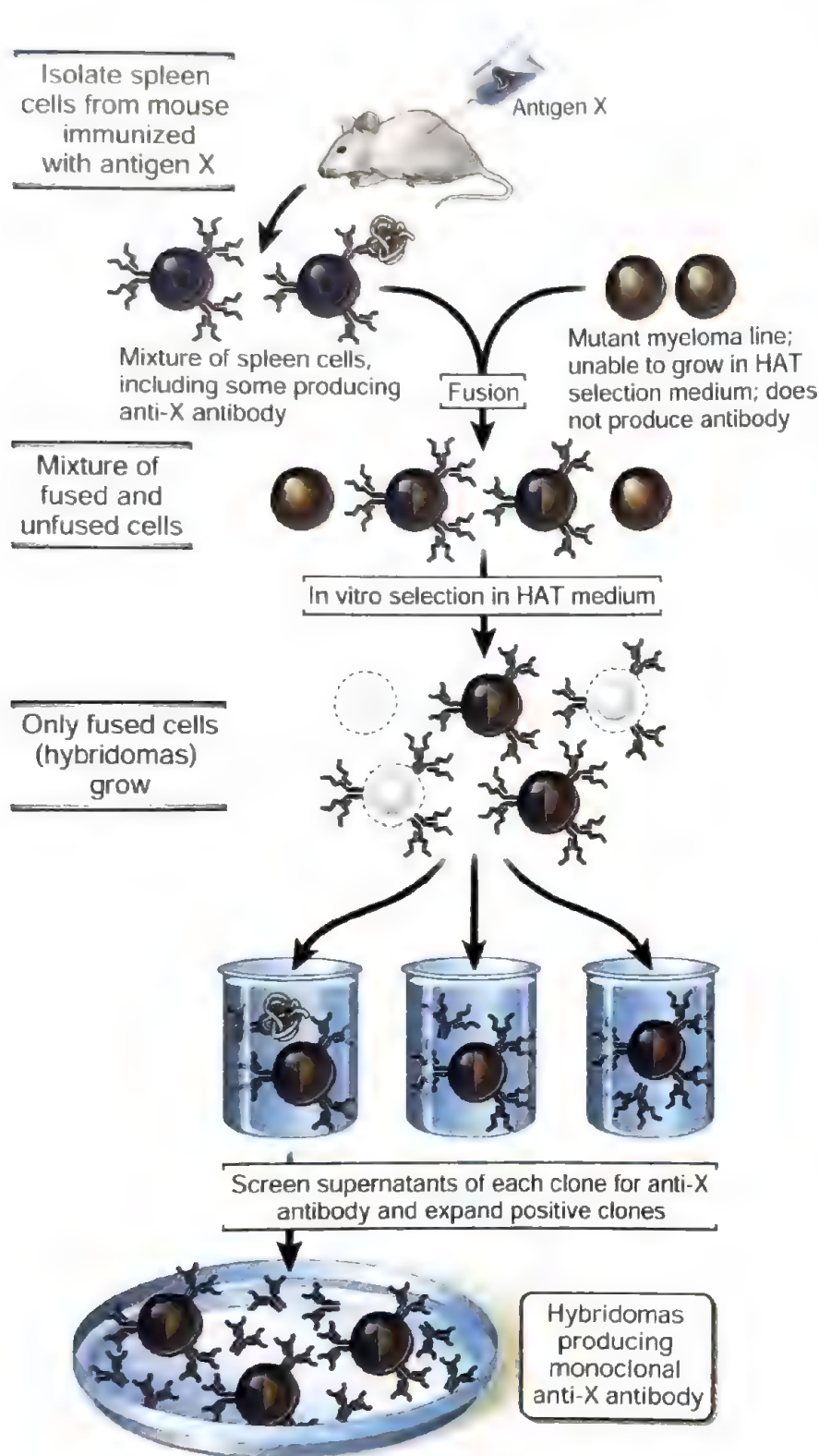
یکی از محدودیت‌های آنتی‌بادی‌های مونوکلونال در درمان این است که این آنتی‌بادی‌ها به راحتی با ایمن‌کردن موش تولید می‌شوند اما بیماران درمان شده با آنتی‌بادی‌های موشی ممکن است علیه Ig موش آنتی‌بادی بسازند که آنتی‌بادی انسانی ضد موش (Human (HAMA) antibody) antimouse نامیده می‌شوند. این آنتی‌بادی‌های ضد Ig، عملکرد آنتی‌بادی‌های مونوکلونال تزریق شده را مهار و یا باعث افزایش کلیرانس آنها می‌شوند و ممکن است اختلالی به نام بیماری سرم ایجاد کنند (فصل ۱۹ را ببینید). از تکنیک‌های مهندسی ژنتیک جهت جایگزینی توالی‌های موشی در آنتی‌بادی مونوکلونال با توالی‌های انسانی و در نتیجه اجتناب از پاسخ ضدایمونوگلوبولین استفاده می‌شود. DNAهای مکمل (cDNAs) که کدکننده زنجیره‌های پلی‌پپتیدی آنتی‌بادی مونوکلونال هستند را می‌توان از هیبریدوما جدا کرده و در شرایط *in vitro* دستکاری کرد. همانطور که پیشتر گفته شد فقط قسمت کوچکی از مولکول آنتی‌بادی مسئول اتصال به آنتی‌ژن می‌باشد و مابقی مولکول آنتی‌بادی را می‌توان به عنوان «داربست» (framework) تلقی کرد. این تشکیلات ساختاری اجازه می‌دهند تا بتوان قطعاتی از DNA کدکننده جایگاه اتصال به آنتی‌ژن از آنتی‌بادی مونوکلونال موشی را به cDNA کدکننده پروتئین میلوپلاسمای انسان متصل (insert) کرده و ژن هیبرید ایجاد نمود. بعد از بارز شدن، پروتئین هیبرید حاصل که ویژگی آنتی‌ژنی مونوکلونال موشی اولیه را حفظ می‌کند ولی ساختار مرکزی یک Ig انسانی را داراست به نام آنتی‌بادی انسانی شده (humanized antibody) نامیده می‌شود. آنتی‌بادی‌های مونوکلونال کاملاً انسانی، مورد استفاده بالینی نیز قرار گرفته‌اند. این آنتی‌بادی‌ها با استفاده از روش‌های (phage display) و یا در موش‌های دارای سلول‌های B بیان کننده ترانس‌ژن‌های Ig انسانی تولید شده‌اند. تکنولوژی phage display برای تولید آنتی‌بادی‌های مونوکلونال علیه اهداف اختصاصی، شامل غربالگری کتابخانه‌های libraries باکتریوفازی می‌باشد که در آنها هر باکتریوفاز بر سطح خود ناحیه‌ای از ایمونوگلوبولین انسانی که به آنتی‌ژن متصل

بارداری بر اساس تعیین آنتی‌ژن‌ها و یا آنتی‌بادی‌های خاص در خون، ادرار، یا بافت‌ها با استفاده از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال در روش‌های سنجش ایمنی می‌باشد (ضمیمه III).

- **شناسایی تومورها.** آنتی‌بادی‌های مونوکلونال نشاندار، که برای انواع مختلف پروتئین‌های سلول اختصاصی هستند برای تعیین منشأ بافتی تومورها به وسیله رنگ‌آمیزی قطعات توموری بافتی به کار می‌روند.
- **درمان.** پیشرفت‌ها در تحقیقات پزشکی منجر به مشخص شدن سلول‌ها و مولکول‌هایی شد که در پاتوژنز بسیاری از بیماری‌ها دخالت دارند. آنتی‌بادی‌های مونوکلونال، به دلیل اختصاصی بودن بالای آنها، ابزارهایی را برای هدف قرار دادن این سلول‌ها و مولکول‌ها فراهم کرده‌اند. امروزه تعدادی از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال در درمان مورد استفاده قرار می‌گیرند (جدول ۳-۵). مثال‌هایی در این زمینه عبارتند از: آنتی‌بادی اختصاصی برای سایتوکاین فاکتور نکروز دهنده تومور (TNF) در درمان آرتریت روماتوئید و سایر بیماری‌های التهابی، آنتی‌بادی علیه CD20 در درمان تومورهای مشتق از سلول B و برای تخلیه سلول‌های B در برخی از بیماری‌های خودایمن، آنتی‌بادی‌های اختصاصی برای مولکول‌های تنظیمی سلول T، از جمله PD-1 و CTLA-4 در درمان انواع زیادی از سرطان‌ها، آنتی‌بادی‌های متصل شونده به پذیرنده فاکتور رشد اپیدرمی برای هدف قرار دادن سلول‌های سرطانی، آنتی‌بادی علیه فاکتور رشد اندوتلیال عروق (یک تقویت‌کننده رگ‌زایی) در بیماران مبتلا به macular degeneration و غیره.

● **آنالیز عملکردی مولکول‌های ترشحی و سطحی**

سلول. در تحقیقات بیولوژی، آنتی‌بادی‌های مونوکلونال که به مولکول‌های سطحی سلول متصل شده و موجب تحریک یا مهار برخی از اعمال سلولی خاص می‌شوند، ابزار سودمندی برای شناخت اعمال مولکول‌های سطحی از جمله پذیرنده‌های آنتی‌ژنی به شمار می‌آیند. همچنین آنتی‌بادی‌های مونوکلونال به صورت گسترده‌ای جهت خالص‌سازی جمعیت سلولی خاصی از مخلوط سلول‌ها جهت تسهیل مطالعه خصوصیات و عملکرد این



شکل ۵-۹. تولید

آنتی‌بادی‌های مونوکلونال. در این روش، سلول‌های B طحال موش‌هایی که با یک آنتی‌ژن خاص یا مخلوط آنتی‌ژنی ایمن شده‌اند با لاین سلولی میلوما دارای نقص آنزیمی، با استفاده از مواد شیمیایی مانند پلی‌اتیلن گلیکول که ادغام غشای پلاسمایی و تشکیل سلول‌های هیبرید دارای کروموزوم‌های هر دو سلول را تسهیل می‌کنند ادغام می‌شوند. سلول میلوما استفاده شده ایمونوگلوبولین ترشح نمی‌کند. سپس این سلول‌های هیبرید در محیط انتخابی قرار می‌گیرند که فقط به سلول‌های هیبرید نامیرا اجازه بقاء می‌دهد، این سلول‌ها هیبرید سپس به صورت کلون‌های سلول‌های منفرد کشت داده شده و از لحاظ ترشح آنتی‌بادی مورد نظر ارزیابی می‌شوند. محیط انتخابی شامل هایپوزانتین، آمینوپترین و تیمیدین است و بنابراین محیط HAT نامیده می‌شود. دو مسیر برای سنتز پورین در اکثر سلول‌ها وجود دارد، مسیر *de novo* که نیازمند تتراهیدروفولات است و مسیر اضطراری (salvage) که از آنزیم هایپوزانتین - گوانین فسفوریبوزیل ترانسفراز (HGPRT) استفاده می‌کند. سلول‌های میلوما فاقد HGPRT برای ادغام مورد استفاده قرار می‌گیرند و به صورت طبیعی از مسیر اضطراری برای بقاء استفاده می‌کنند. در حضور آمینوپترین، تتراهیدروفولات ساخته نمی‌شود و منجر به نقص در سنتز پورین از مسیر *denovo* و همچنین نقص اختصاصی در بیوسنتز پیریمیدین، تبدیل دئوکسی‌یوریدین مونوفسفات (dUMP) به تیمیدین مونوفسفات (TMP)، ایجاد می‌کند. سلول‌های هیبرید HGPRT را از سلول‌های B طحال دریافت کرده و توانایی تکثیر غیرقابل مهار سلول‌های میلوما را کسب می‌کنند، اگر در محیط هایپوزانتین و تیمیدین قرار بگیرند این سلول‌ها می‌توانند DNA را در غیاب تتراهیدروفولات سنتز کنند. نتیجتاً تنها سلول‌های هیبرید در محیط HAT باقی می‌مانند.

جدول ۳-۵. آنتی‌بادی‌های مونوکلونال در استفاده بالینی

هدف	تأثیر	بیماری
بیماری‌های التهابی (ایمونولوژیکی)		
ایستگرس‌های α_4	ممانعت از ورود سلول‌های ایمنی به روده و CNS	بیماری کرون، مولتیپل اسکلروزیس
CD20	تخلیه سلول‌های B	آرتریت روماتوئید، مولتیپل اسکلروزیس و سایر بیماری‌های خودایمن، لنفوم‌های سلول B
IgE	ممانعت از عملکرد IgE	آسم آلرژیک
TNF	کاهش التهاب	آرتریت روماتوئید، بیماری کرون، پسوریازیس
IL-17	کاهش التهاب	پسوریازیس
سایر بیماری‌ها		
C5	ممانعت از لیز با واسطه کمپلمان	هموگلوبینوری حمله‌ای شبانه (Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria)، سندرم اورمی همولیتیک آتیپیک
گلیکوپروتئین IIb/IIIa	مهار تجمع پلاکتی	بیماری قلبی عروقی
لیگاند Rank	ممانعت از سیگنالینگ RANK	استئوپروز بعد از یائسگی، متاستاز استخوان تومورهای توپر (solid)
پروتئین‌های SARS-CoV-2	ممانعت از ورود ویروس	COVID-19
سرطان (جدول ۱-۱۸، فصل ۱۸ را ببینید)		

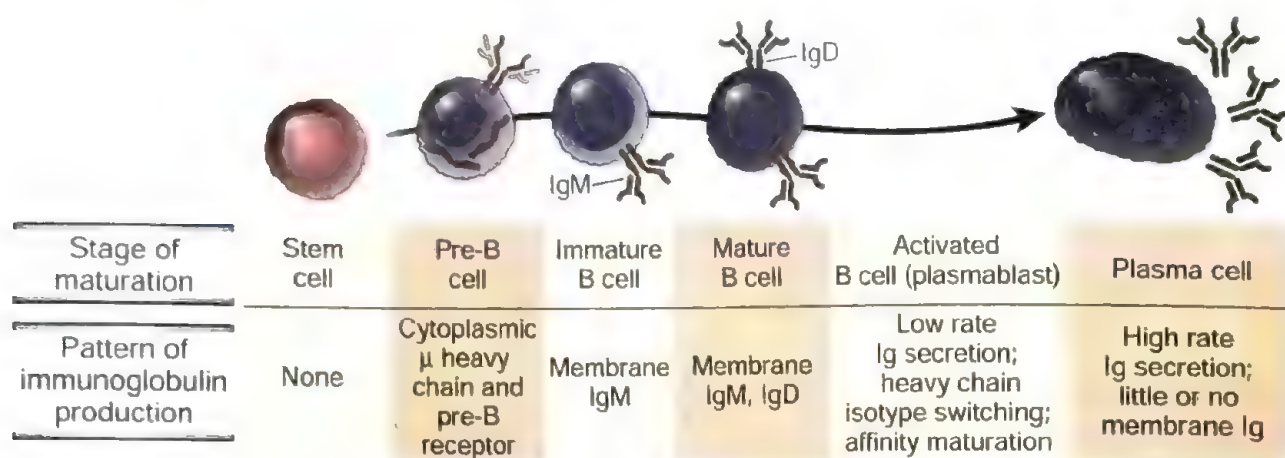
CNS، سیستم عصبی مرکزی؛ IgE، ایمونوگلوبولین E؛ IL، اینترلوکین؛ RSV، ویروس سن‌سیشیال تنفسی؛ TNF، فاکتور نکروز دهنده تومور؛

غشا در شبکه اندوپلاسمی خشن ساخته می‌شوند. این پروتئین به شبکه اندوپلاسمی منتقل شده و در طی انتقال، زنجیره‌های سنگین ایمونوگلوبولین N-glycosylated می‌شوند. تاخوردگی صحیح زنجیره‌های سنگین Ig و اتصال آنها به زنجیره‌های سبک با دخالت پروتئین‌های مقیم در شبکه اندوپلاسمی که چاپرون‌ها (chaperones) یا نگهبان نامیده می‌شوند، انجام می‌گیرد. این پروتئین‌ها که شامل کالنکسین (calnexin) و مولکولی به نام Binding protein) BiP می‌باشند به پلی‌پپتیدهای Ig تازه ساخته شده متصل می‌شود و آنها را حفظ می‌کنند و یا آنها را به صورت اهدافی برای تخریب در می‌آورند مگر آنکه تاخوردگی مناسب پیدا نمایند و به صورت مولکول‌های Ig کامل در آیند. ارتباط کووالان زنجیره‌های سبک و سنگین که از طریق ایجاد پیوندهای دی‌سولفیدی پایدار می‌گردد جزئی از فرآیند به هم پیوستن است که آن نیز در شبکه اندوپلاسمیک صورت می‌گیرد. بعد از به هم پیوستن اجزا (assembly)، مولکول‌های

می‌شود و به طور سنتتیک تولید می‌گردد را نمایان می‌کند. به واسطه غربالگری میلیون‌ها از این نواحی متصل شونده به آنتی‌ژن در آنتی‌بادی سنتتیک، یکی از آنها که برای آنتی‌ژن هدف اختصاصی است می‌تواند شناسایی گردد. آنتی‌بادی‌های انسانی شده در مقایسه با نوع موشی، کمتر بیگانه بوده و احتمال کمتری دارد که پاسخ‌های ضدآنتی‌بادی را القاء کنند. هر چند بخشی از افرادی که به منظور درمان، آنتی‌بادی‌های مونوکلونال کاملاً انسانی دریافت می‌کنند، آنتی‌بادی‌های بلوکان تولید می‌کنند که تحت عنوان آنتی‌بادی‌های انسانی ضد انسان (HAHAs) شناخته می‌شوند. اینکه چرا در برخی افراد این اتفاق بروز پیدا می‌کند، مشخص نشده است.

سنتز، به هم پیوستن و بروز مولکول‌های Ig

زنجیره‌های سبک و سنگین ایمونوگلوبولین همانند اکثر پروتئین‌های غشایی و ترشحی روی ریبوزوم‌های متصل به



شکل ۵-۱۰. بروز ایمونوگلوبولین در طی بلوغ لنفوسیت B. مراحل بلوغ لنفوسیت B همراه با تغییرات در بروز زنجیره‌های سبک و سنگین Ig نشان داده شده است. زنجیره‌های سنگین IgM به رنگ قرمز، زنجیره‌های سنگین IgD به رنگ آبی و زنجیره‌های سبک به رنگ سبز نشان داده شده است. رویدادهای مولکولی همراه با این تغییرات در فصول ۸ و ۱۲ بحث می‌شوند.

شدن سلول B را موجب می‌شوند. پذیرنده سلول pre-B و پذیرنده‌های آنتی‌ژنی سلول B به طور غیرکووالان با دو پروتئین غشایی دیگر به نام‌های $Ig\alpha$ و $Ig\beta$ اتصال می‌یابند که اعمال انتقال سیگنال را انجام می‌دهند و برای بروز سطحی IgM و IgD ضروری هستند. رویدادهای مولکولی و سلولی در بلوغ سلول‌های B که اساس این تغییرات در بروز آنتی‌بادی می‌باشند، در فصل ۸ مورد بحث قرار خواهند گرفت. وقتی که لنفوسیت‌های B بالغ بوسیله آنتی‌ژن‌ها یا محرک‌های دیگری فعال می‌شوند، به پلاسمابلاست‌ها و سپس به پلاسماسل‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی تمایز می‌یابند. این پدیده همچنین با تغییراتی در الگوی تولید Ig همراه است. یکی از این تغییرات افزایش تولید فرم ترشحی Ig در مقایسه با فرم غشایی آن است. این تغییرات در طی فرایندهای بعد از نسخه‌برداری ایجاد می‌شود. دومین تغییر، بیان ایزوتایپ‌های دیگری غیر از IgM و IgD می‌باشد که تغییر ایزوتایپ (یا کلاس) زنجیره سنگین (isotype or class switching) نامیده می‌شود. سومین تغییر، جایگزینی‌های اسید آمینه جدید در دومین‌های متغیر زنجیره‌های سنگین و سبک است تا آنتی‌بادی‌های با میل ترکیبی بالا ایجاد شوند، که منجر به تغییری در آنتی‌بادی‌ها می‌شود که بلوغ میل پیوندی (affinity maturation) نامیده می‌شود. تغییراتی که در بروز آنتی‌بادی‌ها پس از فعال شدن سلول‌های B رخ

Ig از چاپرون‌ها جدا شده و به سوی سیستم‌های کمپلکس گلژی هدایت می‌شوند که در آنجا کربوهیدرات‌ها تغییر پیدا کرده و آنتی‌بادی‌ها در داخل وزیکول‌ها به غشای پلاسمایی منتقل می‌شوند. آنتی‌بادی‌های فرم غشایی مشابه لنگر در غشاء پلاسمایی قرار گرفته و آنتی‌بادی‌های فرم ترشحی به خارج سلول منتقل می‌شوند.

بلوغ سلول‌های B از پیش‌تازهای مغز استخوان همراه با تغییرات اختصاصی در بروز ژن‌های Ig و در نتیجه تولید اشکال مختلف مولکول‌های Ig است (شکل ۵-۱۰). سلول pre-B، اولین سلول رده لنفوسیت B که پلی‌پپتیدهای Ig را تولید می‌کند، اشکال غشایی زنجیره سنگین μ را می‌سازند. زنجیره‌های μ به همراه پروتئین‌هایی که جانشین زنجیره سبک (surrogate light chain) نامیده می‌شوند پذیرنده سلول pre-B را تشکیل می‌دهند که در سطح سلول بیان شده و سیگنال‌هایی را فراهم می‌کند که موجب بلوغ می‌شوند. سلول‌های B بالغ و نابالغ زنجیره‌های سبک κ یا λ تولید می‌کنند که به پروتئین‌های μ متصل می‌شوند تا مولکول‌های IgM را ایجاد کنند. سلول‌های B بالغ اشکال غشایی IgM و IgD را بیان می‌کنند (زنجیره‌های سنگین μ و δ که به زنجیره‌های سبک κ یا λ متصل شده‌اند). این پذیرنده‌های Ig غشایی بعنوان پذیرنده‌های سطح سلولی عمل می‌کنند که شناسایی آنتی‌ژن و آغاز فرایند فعال

می‌دهند، در فصل ۱۲ توضیح داده خواهند شد.

نیمه عمر آنتی‌بادی‌ها

نیمه عمر آنتی‌بادی‌های در گردش، معیاری است از اینکه این آنتی‌بادی‌ها چه مدت پس از ترشح شدن از سلول‌های B (یا بعد از تزریق در موارد تجویز آنتی‌بادی) در خون باقی می‌مانند. نیمه عمر، متوسط زمانی است، پیش از اینکه تعداد مولکول‌های آنتی‌بادی به نصف کاهش یابند. ایزوتیپ‌های مختلف آنتی‌بادی نیمه‌عمرهای مختلفی در گردش خون دارند. آنتی‌بادی IgE نیمه‌عمر بسیار کوتاهی حدود ۲ روز در گردش خون را دارد (گرچه IgE متصل به سلول همراه با پذیرنده IgE با افینیتی بالا روی ماست‌سل‌ها نیمه‌عمر طولانی دارد، به فصل ۲۰ نگاه کنید). IgA در گردش، نیمه‌عمری حدود ۳ روز دارد (اگرچه بیشتر IgA در جایگاه‌های مخاطی تولید می‌شود و به طور مستقیم به درون لومن روده یا مجاری هوایی ترشح می‌شود)، و IgM در گردش نیمه‌عمر حدود ۴ روز دارد. در مقابل، مولکول‌های IgG در گردش، نیمه‌عمری حدود ۲۱ تا ۲۸ روز دارند.

نیمه‌عمر طولانی IgG به دلیل توانایی اتصال آن به پذیرنده Fc اختصاصی (FcR) به نام پذیرنده Fc نوزادی (FcRn) است، که در انتقال IgG از گردش خون مادر به جنین دخالت دارد. FcRn از لحاظ ساختاری مشابه مولکول‌های MHC کلاس I است (در فصل ۶ شرح داده می‌شود). این مولکول در جفت بیان می‌شود که در آنجا مولکول‌های IgG را از میان سلول‌ها از خون مادری به سمت گردش خون جنین منتقل می‌کند (فصل ۱۴ را ببینید). در مهره‌داران بالغ، FcRn روی سلول‌های اندوتلیال، ماکروفاژها و سایر سلول‌ها یافت می‌شود و به IgG که از طریق پینوسیتوز از خون به درون اندوزوم منتقل می‌شود، متصل می‌گردد. IgG در محیط اسیدی اندوزوم به FcRn متصل باقی می‌ماند. FcRn، IgG متصل شده را به سمت لیزوزوم‌ها هدف‌گیری نمی‌کند (سرنوشت معمول بسیاری از ملکول‌های بلعیده شده) بلکه دوباره به سطح سلول برمی‌گردد و آن را در pH خنثی خون آزاد نموده، مولکول IgG را به گردش خون باز می‌گرداند (شکل ۱۱-۵). ماندن داخل سلولی IgG دور از لیزوزوم‌ها، آن را از تجزیه سریع مانند سایر پروتئین‌های سرم نظیر دیگر ایزوتیپ‌های آنتی‌بادی محافظت می‌کند و در نتیجه

ایزوتایپ IgG نیمه‌عمر نسبتاً طولانی دارد. نیمه‌عمرهای ۴ زیرکلاس IgG انسانی، با هم متفاوت است. IgG3 نسبتاً از طول عمر کوتاهی برخوردار است، زیرا اتصال ضعیفی با FcRn برقرار می‌کند. IgG1، IgG2 و IgG4 عمر طولانی دارند.

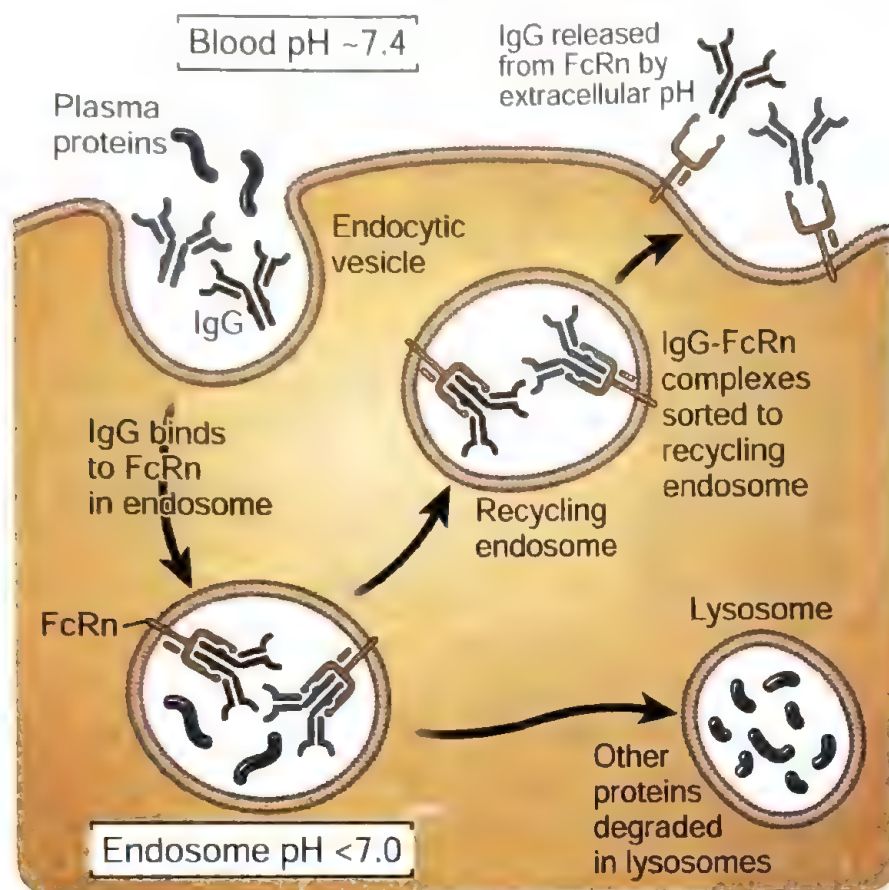
این نیمه‌عمر طولانی IgG به منظور بهره‌برداری درمانی در برخی پروتئین‌های تزریق شده، با تولید پروتئین‌های Fusion حاوی بخش‌های فعال بیولوژیکی پروتئین و بخشی از IgG Fc مورد استفاده قرار گرفته است. بخش Fc پروتئین‌ها را قادر می‌سازد که به FcRn اتصال یابند و بدین ترتیب نیمه‌عمر پروتئین‌های تزریقی را افزایش می‌دهد. یک پروتئین Fusion (ادغامی) مفید درمانی، TNFR-Ig است که از دومین خارج سلولی پذیرنده TNF نوع II (TNFR) ادغام شده به دومین Fc مولکول IgG تشکیل شده است. TNFR-Ig مشابه با آنتی‌بادی ضد TNF به TNF متصل شده و اعمال التهابی آن را مهار کرده و در درمان بیماری‌های خودایمن خاص مانند آرتریت روماتوئید، بیماری التهابی روده و پسوریازیس مورد استفاده قرار می‌گیرد (شکل ۱۲-۵). یک پروتئین Fusion مفید درمانی دیگر CTLA-4-Ig می‌باشد که دارای دومین خارج سلولی پذیرنده CTLA-4 است که با کمک محرک‌های B7 ادغام می‌شود و آنها را مهار می‌کند. این پروتئین نیز در درمان آرتریت روماتوئید و رد پیوند کلیه مورد استفاده قرار می‌گیرد.

اتصال آنتی‌بادی و آنتی‌ژن

تمام اعمال آنتی‌بادی‌ها وابسته به توانایی آنها در اتصال اختصاصی به آنتی‌ژن‌ها است. در ادامه ویژگی آنتی‌ژن‌ها و نحوه شناسایی آنها توسط آنتی‌بادی‌ها را مورد بررسی قرار می‌دهیم.

ماهیت آنتی‌ژن‌های بیولوژیک

هر ماده‌ای که بتواند به طور اختصاصی به مولکول آنتی‌بادی یا TCR متصل شود آنتی‌ژن (antigen) نامیده می‌شود. آنتی‌ژن‌هایی که توسط آنتی‌بادی‌ها شناسایی می‌شوند می‌توانند تقریباً همه انواع مولکول‌های بیولوژیک مثل متابولیت‌های ساده حواسط، قندها، لیپیدها، اتاکوئیدها (autacoids) و هورمون‌ها و همین‌طور ماکرومولکول‌هایی



شکل ۱۱-۵. neonatal Fc receptor (FcRn) با نیمه‌عمر طولانی مولکول‌های IgG در ارتباط است. مولکول‌های IgG میکروپینوسیتوز شده در سلول‌های اندوتلیال به FcRn، که یک پذیرنده متصل‌شونده به IgG در محیط اسیدی اندوزوم‌ها است متصل می‌شوند. در سلول‌های اندوتلیال FcRn مولکول‌های IgG را دور از تخریب لیزوزومی نگه می‌دارند و هنگامی که وزیکول‌ها به سطح سلول متصل می‌شوند کمپلکس FcRn را ایجاد نموده و به pH خنثی رسیده و آزاد می‌شوند.

آنتی‌بادی هستند و از این رو آنتی‌ژن می‌باشند اما به تنهایی نمی‌توانند سلول‌های B را فعال کنند زیرا آنها در یک زمان، فقط به یک پذیرنده سلول B می‌توانند متصل شوند. ایمونولوژیست‌ها معمولاً به منظور تولید آنتی‌بادی‌های اختصاصی علیه چنین مواد شیمیایی کوچکی، قبل از ایمونیزه کردن، چندین کپی از مولکول‌های کوچک را به پروتئین یا پلی‌ساکارید متصل می‌نمایند. در این موارد، مولکول شیمیایی کوچک هاپتن (hapten) و مولکول بزرگی که به آن کونژوگه شده است حامل (carrier) نامیده می‌شود. مجموعه هاپتن - کریر برخلاف هاپتن آزاد، می‌تواند به چندین پذیرنده آنتی‌ژنی در سطح یک سلول B متصل شود و از این رو به عنوان یک ایمونوژن عمل کند این پدیده، جهت تولید واکسن‌های کارآمد به کار گرفته شده است (فصل ۱۲ را ببینید).

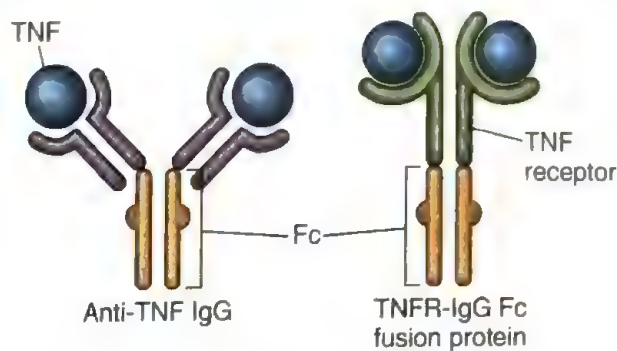
چون کمپلکس کربوهیدرات‌ها، فسفولیپیدها، اسیدهای نوکلئیک و پروتئین‌ها باشند، در مقابل، اکثر سلول‌های T فقط پپتیدها را شناسایی می‌کنند (فصل ۶ را ببینید).

همه آنتی‌ژن‌هایی که توسط لنفوسیت‌های اختصاصی یا آنتی‌بادی‌های ترشح شده شناسایی می‌شوند، قادر به فعال کردن لنفوسیت‌ها نمی‌باشند. مولکول‌هایی را که سبب تحریک پاسخ‌های ایمنی می‌شوند، **ایمونوژن (immunogen)** می‌نامند. ماکرومولکول‌ها در تحریک سلول‌های B برای شروع پاسخ‌های ایمنی هومورال مؤثر می‌باشند، زیرا سلول‌های B برای فعال شدن نیازمند کنار هم قرار گرفتن (cross-linking - اتصال متقاطع) پذیرنده‌های آنتی‌ژنی متعدد می‌باشند. مولکول‌های شیمیایی کوچک مثل دی‌نیتروفلن قادر به اتصال به

می‌گویند. کربوهیدرات‌ها نیز می‌توانند بر روی سطوح میکروبی آرایش‌های پلی‌والان نشان دهند. آنتی‌ژن‌های پلی‌والان می‌توانند باعث تجمع پذیرنده‌های سلول B و در نتیجه شروع فرآیند فعال‌شدن سلول B شوند (فصل ۱۲ را ببینید).

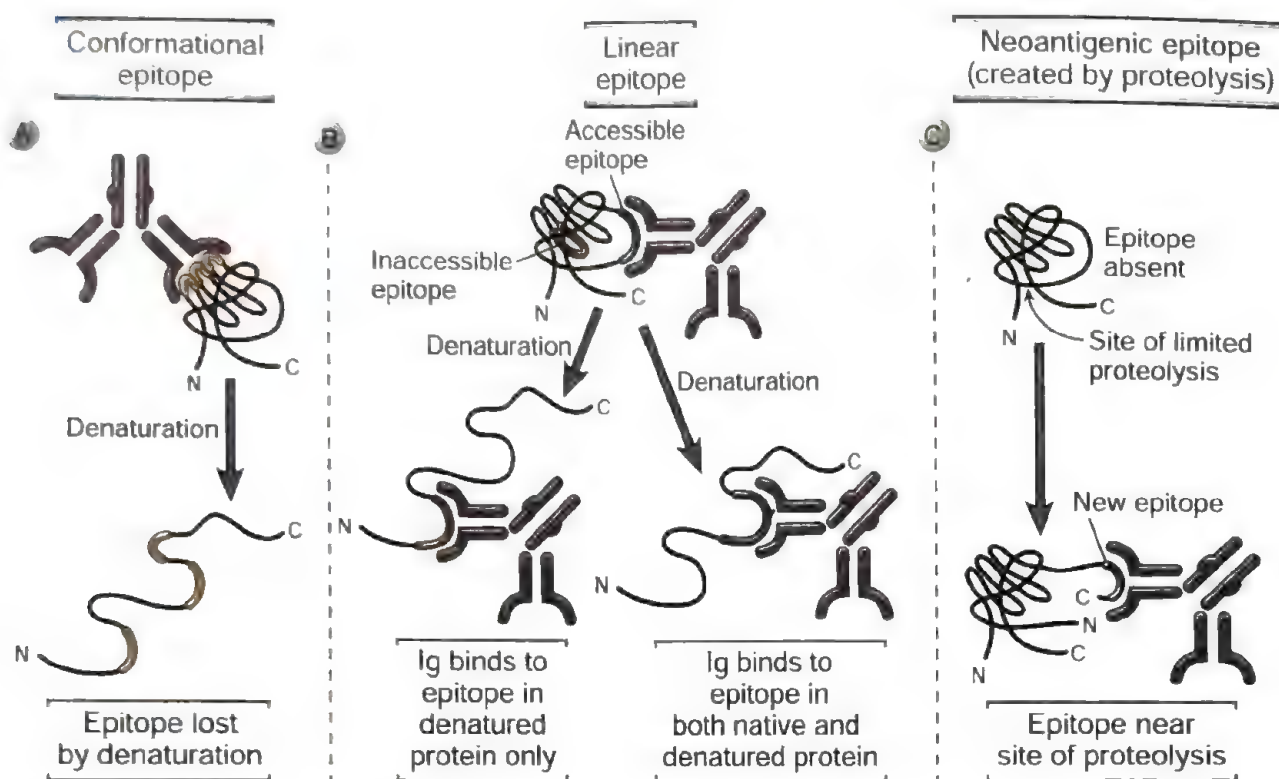
آرایش فضایی اپی‌توپ‌های مختلف بر روی یک مولکول پروتئینی منفرد ممکن است از چند طریق بر اتصال آنتی‌بادی‌ها تأثیر بگذارد. هنگامی که شاخص‌ها از نظر فضایی به خوبی از هم جدا باشند، دو یا چند مولکول آنتی‌بادی می‌توانند به یک آنتی‌ژن پروتئینی متصل شوند بدون این که بر روی همدیگر تأثیر بگذارند؛ چنین شاخص‌هایی با هم همپوشانی ندارند (nonoverlapping). زمانی که دو شاخص نزدیک یکدیگر باشند، اتصال آنتی‌بادی به شاخص اول ممکن است با اتصال آنتی‌بادی به شاخص دوم تداخل فضایی ایجاد کند، چنین شاخص‌هایی با هم همپوشانی دارند (overlapping). در موارد نادری، اتصال آنتی‌بادی اول سبب تغییر در ساختار فضایی آنتی‌ژن می‌شود و با روش‌هایی غیر از ممانعت فضایی روی اتصال آنتی‌بادی دوم به قسمت دیگری از پروتئین تأثیر مثبت یا منفی می‌گذارد. چنین واکنش‌های متقابل را اثرات آلوستریک (allosteric effects) می‌نامند.

هر شکل یا سطح در دسترس از یک مولکول که توسط آنتی‌بادی شناسایی می‌شود یک شاخص آنتی‌ژنیک یا یک اپی‌توپ را تشکیل می‌دهد. شاخص‌های آنتی‌ژنی ممکن است بر روی هر نوع ترکیبی نظیر کربوهیدرات‌ها، پروتئین‌ها، لیپیدها و اسیدهای نوکلئیک یافت شوند، که این شناسایی تنها محدود به موارد نامبرده شده نمی‌باشد. در مورد پروتئین‌ها، شکل‌گیری برخی از شاخص‌ها فقط وابسته به ساختمان اول مولکول می‌باشند و برخی دیگر ناشی از ساختمان سوم یا شکل فضایی آنها می‌باشند (شکل ۱۳-۵). اپی‌توپ‌هایی که از چندین واحد اسید آمینه مجاور هم بوجود می‌آیند، به نام شاخص‌های خطی (linear determinants) نامیده می‌شوند. معمولاً جایگاه اتصال به آنتی‌ژن در یک آنتی‌بادی می‌تواند به شاخص‌های خطی به طول تقریبی ۶ اسید آمینه متصل شود. شاخص‌های خطی در پروتئین تا خورده طبیعی، به شرطی می‌توانند در دسترس آنتی‌بادی‌ها قرار گیرند که در قسمت



شکل ۱۲-۵. یک آنتی‌مونوکلونال و یک پروتئین فیوژن پذیرنده سایتوکاین - ایمونوگلوبولین G (IgG) که هر دو استفاده درمانی دارند. یک آنتی‌بادی اختصاصی فاکتور نکروز دهنده تومور (TNF) (سمت چپ) می‌تواند به سایتوکاین متصل شده و آن را مهار نماید. دومین خارج سلولی پذیرنده TNF (سمت راست) نیز یک آنتاگونیست سایتوکاین بوده و اتصال این دومین پذیرنده محلول به یک دومین IgG Fc (به وسیله تکنولوژی DNA نو ترکیب) نیمه عمر پذیرنده را در گردش خون افزایش می‌دهد.

ماکرومولکول‌ها مانند پروتئین‌ها، پلی‌ساکاریدها و اسیدهای نوکلئیک بسیار بزرگتر از ناحیهٔ اتصالی آنتی‌ژن در یک مولکول آنتی‌بادی هستند (شکل ۶-۵). بنابراین، هر مولکول آنتی‌بادی فقط به بخشی از ماکرومولکول که شاخص (determinant) یا اپی‌توپ (epitope) نامیده می‌شود، اتصال می‌یابد. این دو واژه مترادف هم هستند و در سراسر این کتاب به جای همدیگر به کار می‌روند. بخشی از آنتی‌بادی که مستقیماً با اپی‌توپ برهمکنش دارد پاراتوپ نامیده می‌شود. به طور معمول، ماکرومولکول‌ها دارای چند شاخص می‌باشند؛ برخی از این شاخص‌ها ممکن است تکراری باشند که با توجه به تعریف، هر یک از آنها می‌توانند به یک آنتی‌بادی متصل گردند. حضور چندین شاخص یکسان در یک آنتی‌ژن را پلی‌والان (polyvalency) یا مولتی‌والان (multivalency) بودن می‌نامند. اکثر پروتئین‌های کروی دارای چندین اپی‌توپ یکسان نبوده و پلی‌والان نیستند، اما بسیاری از پروتئین‌های یکسان ممکن است بر سطح سلولی نظیر سطح میکروب‌ها آرایش پلی‌والان نشان دهند. در مورد پلی‌ساکاریدها و اسیدهای نوکلئیک، اپی‌توپ‌های یکسانی در فواصل منظم قرار گرفته‌اند و در همان مولکول تکرار می‌شوند که به این مولکول‌ها پلی‌والان



شکل ۱۳-۵. ماهیت شاخص‌های آنتی‌ژنی. شاخص‌های آنتی‌ژنی (که با رنگ‌های نارنجی، قرمز و آبی نشان داده شده‌اند)، به چین‌خوردگی پروتئین (شاخص‌های فضایی) و ساختمان اول‌بستگی دارند. برخی از شاخص‌ها در پروتئین‌های طبیعی در دسترس هستند و در اثر دنا توره شدن از بین می‌روند (A)، در حالی که بقیه فقط بعد از باز شدن چین‌خوردگی پروتئین، ظاهر می‌شوند (B). شاخص‌های جدید در اثر تغییرات پس از سنتز مانند شکسته شدن پیوند پپتیدی به وجود می‌آیند (C). N و C در انتهای زنجیره‌های پلی‌پپتیدی به ترتیب به انتهای آمینی و کربوکسی اشاره دارند.

تغییرات با تغییر در ساختمان پروتئین می‌توانند اپی‌توپ‌های جدید ایجاد کنند. اپی‌توپ‌های جدید همچنین ممکن است در یک تومور، به واسطه موتاسیون‌های ژن‌های کدکننده پروتئین‌های خودی ایجاد شوند. این اپی‌توپ‌ها که به واسطه تغییرات پس از ترجمه یا موتاسیون القا می‌شوند شاخص‌های آنتی‌ژنی جدید (neoantigenic determinants) نامیده می‌شوند و توسط آنتی‌بادی‌های اختصاصی قابل شناسایی هستند.

اساس ساختاری و شیمیایی اتصال به آنتی‌ژن
جایگاه‌های اتصال به آنتی‌ژن در اکثر آنتی‌بادی‌ها سطوح صافی هستند که می‌توانند پذیرای اپی‌توپ‌های فضایی ماکرومولکول‌ها باشند و اتصال آنتی‌بادی‌ها به ماکرومولکول‌های بزرگ را میسر کنند (شکل ۶-۵). CDRهای شش‌گانه، سه تا از زنجیره سبک و سه تا از

سطحی آن یا در ناحیه‌ای با ساختار فضایی گسترده (extended conformation) واقع شده باشند. در سایر موارد، شاخص‌های خطی در شکل فضایی طبیعی، قابل دسترسی نیستند و فقط زمانی که پروتئین دنا توره (denatured) شود، ظاهر می‌گردند. برعکس، شاخص‌های فضایی (conformational determinants) مجموعه‌ای از واحدهای اسید آمینه‌ای هستند که پشت سرهم (در یک ردیف) نمی‌باشند و در هنگام تاخوردگی مولکول پروتئین، در کنار یکدیگر قرار می‌گیرند. با استفاده از آنتی‌بادی‌های اختصاصی علیه شاخص‌های خطی خاص و آنتی‌بادی‌های اختصاصی برای شاخص‌های فضایی می‌توان به ترتیب مشخص نمود که آیا پروتئین دنا توره شده یا شکل فضایی طبیعی خود را حفظ کرده است. پروتئین‌ها ممکن است در معرض تغییراتی چون گلیکوزیلاسیون، فسفوریلاسیون، یوبیکوئیتیناسیون، استیلاسیون و یا پروتئولیز قرار گیرند. این

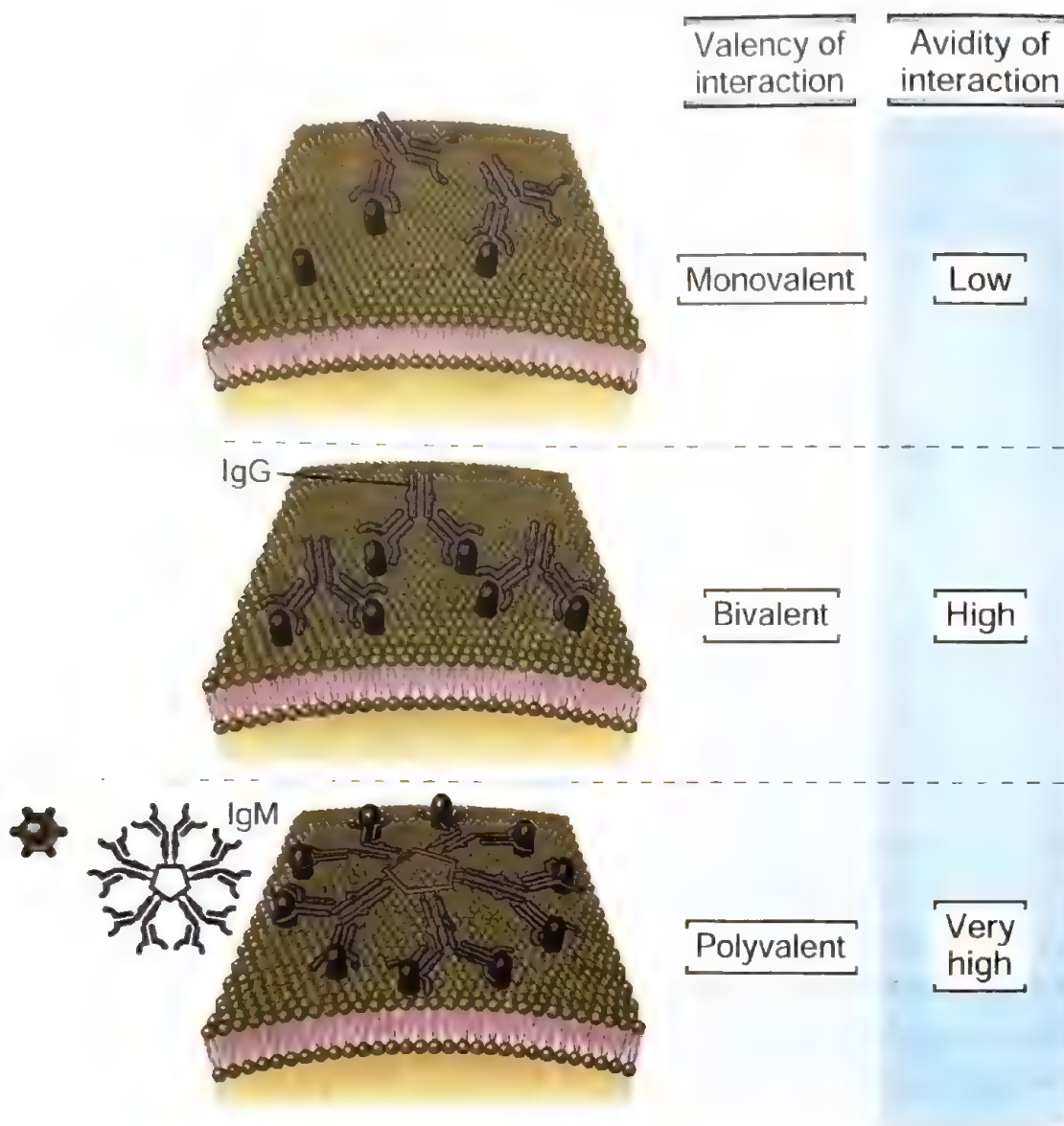
زنجیره سنگین می‌توانند گسترش پیدا کرده و یک سطح وسیع را ایجاد نمایند. در تعدادی از آنتی‌بادی‌های اختصاصی برای مولکول‌های کوچک مانند مونوساکاریدها و داروها، آنتی‌ژن به شیار ایجاد شده از طریق کنار هم قرار گرفتن CDR های دومین‌های VL و VH متصل می‌شود.

شناسایی آنتی‌ژن به وسیله آنتی‌بادی به صورت اتصال غیرکووالان و برگشت پذیر است. انواع واکنش‌های غیرکووالان از جمله نیروهای الکترواستاتیک، پیوندهای هیدروژنی، نیروهای واندروالانس و واکنش‌های هیدروفوبیک در اتصال آنتی‌ژن به آنتی‌بادی شرکت می‌کنند. اهمیت نسبی هر یک از این پیوندها بسته به ساختار جایگاه اتصال آنتی‌ژن هر مولکول آنتی‌بادی و ساختار شاخص‌های آنتی‌ژنیک تغییر می‌کند. نیروی اتصال بین یک جایگاه اتصال آنتی‌بادی و یک اپی‌توپ آنتی‌ژنی را **میل پیوندی** (affinity) آنتی‌بادی گویند. معمولاً میل پیوندی را با ثابت تفکیک (K_d dissociation constant) نشان می‌دهند که نشانگر این است که جدا کردن (dissociate) کمپلکس آنتی‌ژن - آنتی‌بادی و تبدیل آن به اجزاء سازنده آن به وسیله تغییر غلظت آنها تا چه میزان ساده است. یک K_d کوچکتر، نشان‌دهنده واکنش قویتر یا میل پیوندی بالاتر است چون غلظت کمتری از آنتی‌ژن و آنتی‌بادی جهت تشکیل کمپلکس مورد نیاز می‌باشد. در مورد آنتی‌بادی‌های تولید شده در جریان پاسخ‌های ایمنی تیپیک معمولاً K_d بین 10^{-7} تا 10^{-11} M تغییر می‌کند. سرم فرد ایمونیزه شده، حاوی مخلوطی از آنتی‌بادی‌ها با میل پیوندی مختلف برای آنتی‌ژن است.

مولکول آنتی‌بادی به دلیل داشتن ناحیه لولا انعطاف پذیر می‌باشد، از این رو یک آنتی‌بادی می‌تواند با بیش از یک جایگاه اتصال به یک آنتی‌ژن چند ظرفیتی متصل شود. در IgG یا IgE این اتصال می‌تواند حداکثر با دو جایگاه اتصال انجام شود که هر یک از آنها روی یک Fab قرار گرفته‌اند. ولی در مورد IgM پنتامر، هر آنتی‌بادی به تنهایی می‌تواند با حداکثر ده جایگاه مختلف، اتصال نیز برقرار کند (شکل ۵-۱۴). آنتی‌ژن‌های پلی‌والان بیش از یک کپی از هر یک شاخص خاص را دارند. علی‌رغم این که میل پیوندی هر جایگاه اتصال به آنتی‌ژن برای هر یک از اپی‌توپ‌های یک آنتی‌ژن پلی‌والان یکسان می‌باشد ولی نیروی اتصال

آنتی‌بادی به آنتی‌ژن، با در نظر گرفتن تمام جایگاه‌های اتصال آنتی‌بادی به تمام اپی‌توپ‌های در دسترس آنتی‌ژن محاسبه می‌گردد. این نیروی کلی اتصال را **میل پیوندی تام** (avidity) گویند و بسیار قویتر از میل پیوندی هر یک از جایگاه‌ها به تنهایی می‌باشد. بنابراین، یک مولکول IgM با میل پیوندی پایین می‌تواند به طور بسیار محکمی به یک آنتی‌ژن چند ظرفیتی متصل شود، چون تعداد زیادی از واکنش‌های با میل پیوندی پایین (تا ۱۰ پیوند در هر مولکول IgM) می‌توانند یک واکنش با میل پیوندی تام قوی به وجود آورند.

همانطور که قبلاً شرح داده شد، آنتی‌ژن‌های پلی‌والان در فعال کردن سلول‌های B اهمیت دارند. واکنش‌های چند ظرفیتی بین آنتی‌ژن و آنتی‌بادی، از نظر بیولوژیک حائز اهمیت هستند، زیرا بسیاری از اعمال اجرایی آنتی‌بادی‌ها زمانی به اندازه مطلوب تحریک می‌شوند که دو یا چند مولکول آنتی‌بادی از طریق اتصال به یک آنتی‌ژن چند ظرفیتی در کنار هم قرار گیرند. اگر یک آنتی‌ژن چند ظرفیتی با آنتی‌بادی اختصاصی خود در یک لوله آزمایش مخلوط شود، این دو به یکدیگر اتصال پیدا کرده و می‌آورند (شکل ۵-۱۵). در غلظت‌های مناسب که منطقه تعادل (zone of equivalence) نامیده می‌شود آنتی‌بادی و آنتی‌ژن شبکه‌ای با اتصالات متقاطع وسیع از مولکول‌های چسبیده تشکیل می‌دهند به گونه‌ای که تمام و یا اکثر مولکول‌های آنتی‌ژن و آنتی‌بادی به صورت توده‌های بزرگی به همدیگر متصل می‌شوند. تجزیه کمپلکس‌های ایمنی به توده‌های کوچکتر هم از طریق افزایش غلظت آنتی‌ژن صورت می‌گیرد که در آن مولکول‌های آنتی‌ژن آزاد، جای آنتی‌ژن اتصال یافته به آنتی‌بادی را می‌گیرند (ناحیه فزونی آنتی‌ژن zone of antigen excess) و هم از طریق افزایش غلظت آنتی‌بادی صورت می‌گیرد که در آن مولکول‌های آنتی‌بادی آزاد به جای آنتی‌بادی‌های اتصال یافته به شاخص‌های آنتی‌ژنی قرار می‌گیرند (ناحیه فزونی آنتی‌بادی zone of antibody excess). اگر ناحیه تعادل در بدن (in vivo) حاصل شود، کمپلکس‌های ایمنی بزرگ در گردش خون تشکیل می‌شوند. کمپلکس‌های ایمنی که در دیواره عروق خونی بافت‌ها به دام افتاده‌اند یا در آن محل شکل

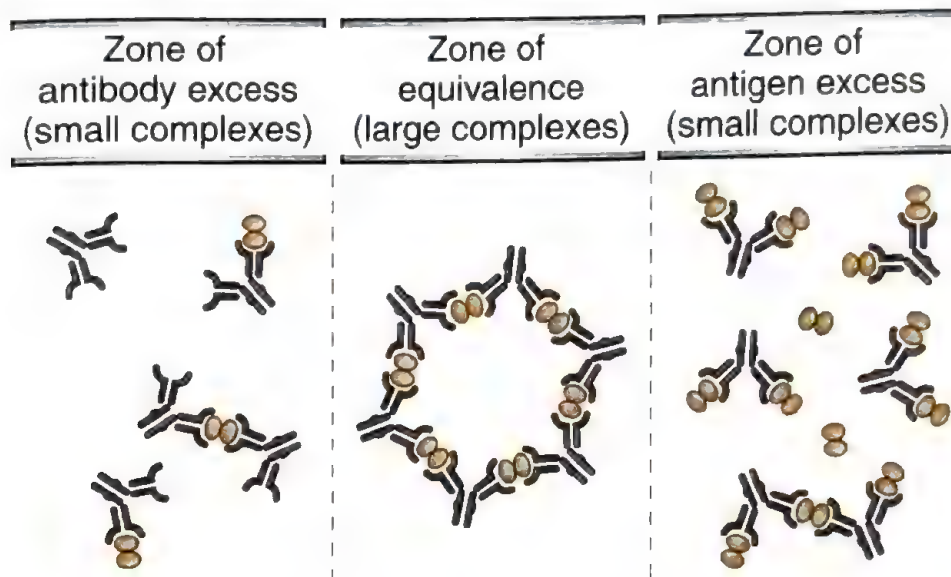


شکل ۱۴-۵. ظرفیت و میل پیوندی تام واکنشهای آنتی‌ژن - آنتی‌بادی. آنتی‌ژنهای تک‌ظرفیتی یا اپی‌توپهایی که در فاصله دور از همدیگر بر سطوح سلولی قرار دارند، با یک جایگاه اتصال یک مولکول آنتی‌بادی وارد واکنش می‌شوند. اگرچه میل پیوندی این واکنش ممکن است بالا باشد ولی میل پیوندی تام آن نسبتاً پائین است. زمانی که شاخص‌های تکراری بر روی یک سطح سلولی به اندازه کافی نزدیک به همدیگر هستند، هر دو جایگاه اتصال آنتی‌ژن یک مولکول ایمونوگلوبولین (IgG) می‌توانند اتصال یابند و باعث به وجود آمدن میل پیوندی تام بالاتری گردند که ناشی از واکنش دو ظرفیتی می‌باشد. ناحیه لولای مولکول IgG، تغییر شکل مورد نیاز برای اشغال شدن همزمان هر دو جایگاه اتصال را فراهم می‌کند. مولکولهای IgM، ده جایگاه اتصال به آنتی‌ژن یکسان دارند که از نظر تئوری می‌توانند به طور همزمان به ده شاخص تکراری یکسان بر روی یک سطح سلولی متصل شوند و در نتیجه باعث به وجود آمدن واکنش پلی‌والان با میل پیوندی تام بالا گردند.

ارتباط بین ساختار و عملکرد مولکول‌های آنتی‌بادی

بسیاری از خصوصیات ساختاری آنتی‌بادیها برای شناسایی آنتی‌ژنها و انجام اعمال اجرایی‌شان ضروری هستند. در

گرفته‌اند، می‌توانند آغازگر واکنش التهابی و در نتیجه بیماری‌های کمپلکس ایمنی (immune complex diseases) باشند (فصل ۱۹ را ببینید).



شکل ۱۵-۵. کمپلکس های آنتی ژن - آنتی بادی. اندازه کمپلکس های (ایمنی) آنتی ژن - آنتی بادی حاصل اثر غلظت های نسبی آنتی ژن و آنتی بادی می باشد. کمپلکس های بزرگ در غلظت هایی از آنتی ژن های چند ظرفیتی و آنتی بادی ها تشکیل می شوند که ناحیه تعادل نامیده می شوند، در حالت فزونی نسبی آنتی ژن یا آنتی بادی کمپلکس ها کوچکتر هستند.

ندهند، ضروری است. با این وجود، بعضی از آنتی بادی هایی که علیه یک آنتی ژن تولید می شوند می توانند به آنتی ژن های مختلف اما با ساختمان مشابه متصل شوند. این واکنش را **واکنش متقاطع (cross-reaction)** گویند. گاهی اوقات آنتی بادی هایی که در پاسخ به آنتی ژن های میکروبی تولید می شوند با آنتی ژن های خودی واکنش متقاطع نشان می دهند که اساس ایجاد بیماری های ایمنولوژیک خاصی می باشد (فصل ۱۹ را ببینید).

بخش بعدی، ما چگونگی مشارکت ساختمان آنتی بادی در اعمال آنها را بطور خلاصه شرح خواهیم داد.

ویژگی های مرتبط با شناسایی آنتی ژن
آنتی بادی ها قادر به شناسایی اختصاصی طیف وسیعی از آنتی ژنها با افینیتی متفاوت هستند. تمام ویژگی های شناسایی آنتی ژن ناشی از خواص ناحیه V آنتی بادی است.

تنوع (Diversity)

همانطور که در ابتدای فصل گفته شد، هر فرد قادر است تعداد بسیار زیادی از آنتی بادی ها را با ساختمان متمایز، در حدود میلیون ها نوع را تولید نماید که هر یک ویژگی مجزایی دارند. در هر فرد توانایی آنتی بادی ها را در اتصال اختصاصی به تعداد زیادی از آنتی ژن های مختلف تنوع (diversity) و مجموعه کلی آنتی بادی ها با ویژگی های مختلف را **گنجینه آنتی بادی (antibody repertoire)** می نامند. مکانیسم های ژنتیکی که باعث تولید چنین گنجینه عظیم آنتی بادی ها می شوند، منحصرأ در لنفوسیت های B روی می دهند (و مکانیسم های مشابهی برای ایجاد تنوع TCR در

ویژگی (Specificity)

آنتی بادی ها ویژگی قابل توجهی برای آنتی ژن ها دارند و تفاوت های جزئی در ساختار شیمیایی آنها را از هم تشخیص می دهند. این ویژگی دقیق آنتی بادی ها در مورد شناسایی همه انواع مولکول ها صدق می کند. برای نمونه، آنتی بادی ها می توانند دو شاخص خطی پروتئین را از هم تشخیص دهند که فقط در موقعیت یک اسید آمینه جانشین که تأثیر کمی هم بر روی ساختمان دوم پروتئین دارد، با هم تفاوت دارند. این درجه از ویژگی برای این که آنتی بادی های تولید شده در پاسخ به آنتی ژن های یک میکروب با مولکول های خودی دارای ساختمان مشابه یا آنتی ژن های میکروبی دیگر واکنش

ایمونیزاسیون های مکرر رخ دهد، میل پیوندی افزایش یافته و اغلب منجر می شود که K_d به $10^{-11} M$ یا حتی کمتر از این برسد. مکانیسم های بلوغ میل پیوندی در فصل ۱۲ بحث خواهند شد.

ویژگی های مرتبط با اعمال اجرایی

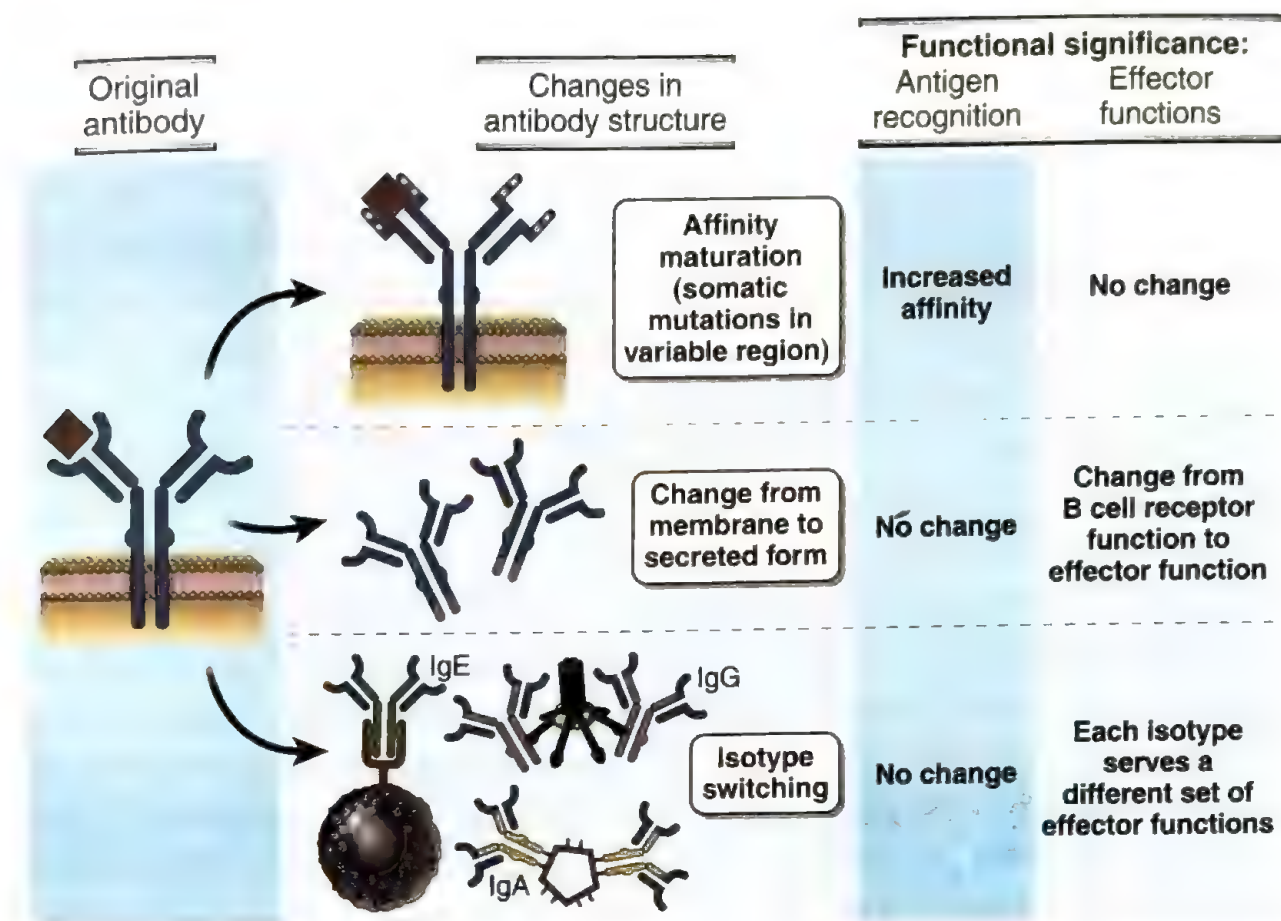
بسیاری از اعمال اجرایی آنتی بادی ها با واسطه بخش های Fc مولکول ها انجام می شوند و ایزوتایپ های آنتی بادی ها که در نواحی Fc با هم تفاوت دارند، اعمال مجزایی انجام می دهند. قبلاً گفتیم که اعمال اجرایی آنتی بادی ها مستلزم اتصال نواحی C زنجیره سنگین که بخش Fc را تشکیل می دهند، به سلول های دیگر و پروتئین های پلاسمائی است. برای نمونه، IgG سطح میکروب را می پوشاند و آنها را هدف فاگوسیتوز نوتروفیل ها و ماکروفاژها قرار می دهد. بدین طریق که مولکول IgG اتصال یافته به آنتی ژن قادر است از طریق منطقه Fc خود به پذیرنده های Fc اختصاصی ($FcRs$) برای زنجیره سنگین γ که بر روی نوتروفیل ها و ماکروفاژها یافت می شوند، متصل شود. در مقابل، IgE به ماست سل ها متصل شده و باعث تخلیه گرانول های ماست سل ها می شود، زیرا ماست سل ها FcR های اختصاصی برای IgE را بارز می کنند. مکانیسم مؤثر دیگر در ایمنی هومورال که وابسته به Fc می باشد، فعال شدن مسیر کلاسیک کمپلمان است. این سیستم، میانجی های التهابی تولید می کند و موجب افزایش فاگوسیتوز و لیز میکروب ها می شود. این مسیر با اتصال یکی از پروتئین های کمپلمان به نام $C1q$ به نواحی Fc ، در IgG یا IgM کمپلکس شده با آنتی ژن، آغاز می گردد. در ایزوتایپ های مختلف، جایگاه های اتصال به کمپلمان و FcR در دومین های C زنجیره سنگین می باشند (به شکل ۵-۱ نگاه کنید). ساختمان و اعمال $FcRs$ و پروتئین های کمپلمان در فصل ۱۳ بحث می شوند.

اعمال اجرایی آنتی بادی ها تنها بوسیله مولکول های Ig متصل به آنتی ژن و نه Ig آزاد آغاز می شوند. دلیل این که تنها آنتی بادهای متصل به آنتی ژن ها مکانیسم های اجرایی را فعال می کنند این است که دو یا تعداد بیشتری از قطعات Fc آنتی بادی کنار هم برای اتصال پروتئین های کمپلمان و FcR های فاگوسیت ها لازم هستند (فصل ۱۳) و سیستم های

سلول های T وجود دارد). این تنوع، حاصل بازآرایی تصادفی مجموعه ای محدود از توالی های DNA ژرم لاین ($germline$) به ارث رسیده (که طی آن ژن های عملکردی کدکننده مناطق V زنجیره های سنگین و سبک، تشکیل می شوند) و همچنین اضافه شدن توالی نوکلئوتیدها طی پدیده بازآرایی می باشد. این مکانیسم ها به تفصیل در فصل ۸ بحث می شوند. میلیون ها تغییر ساختاری در مناطق بسیار متغیر اتصال به آنتی ژن در هر دو زنجیره سنگین و سبک روی می دهند و به همین علت، تعیین کننده ویژگی در برابر آنتی ژن ها می باشند.

بلوغ میل پیوندی (*Affinity maturation*)

توانایی آنتی بادی ها برای خنثی کردن سموم و میکروب های عفونی وابسته به پیوند محکم آنها است. این پیوندهای محکم، همانطور که بحث شد از طریق واکنش های با میل پیوندی و میل پیوندی تام (اویدیتی) بالا ایجاد می شود. تغییرات ظریفی که در ساختمان مناطق V آنتی بادی ها در طی پاسخ های ایمنی هومورال در پاسخ به آنتی ژن های پروتئینی روی می دهند، مکانیسمی است که منجر به تولید آنتی بادی هایی با میل پیوندی بالا می شوند. این تغییرات به دلیل پدیده موتاسیون سوماتیک ($somatic\ mutation$) در لنفوسیت های B تحریک شده با آنتی ژن ایجاد می شوند که در این روند ساختمان های دومین V جدیدی به وجود می آیند که بعضی از آنها با میل پیوندی بیشتری از دومین های V اصلی به آنتی ژن متصل می شوند (شکل ۵-۱۶). آن دسته از سلول های B که آنتی بادی با میل پیوندی بالاتر تولید می کنند، ترجیحاً به آنتی ژن متصل می شوند و در نتیجه گزینش ($selection$) متعاقب تماس های بعدی با آنتی ژن، سلول های B غالب ($dominant$) را ایجاد می کنند. این روند را **بلوغ میل پیوندی** ($affinity\ maturation$) می نامند که منجر به افزایش میانگین میل پیوندی آنتی بادی های متصل شونده به یک آنتی ژن در طی پیشرفت پاسخ هومورال می شود. بنابراین، K_d یک آنتی بادی که در طی پاسخ ایمنی اولیه در مقابل آنتی ژن های پروتئینی ایجاد می شود بین 10^{-9} - 10^{-7} است در پاسخ های بعدی به همان آنتی ژن (پاسخ های ثانویه) که ممکن است در عفونت های مکرر با همان گونه های میکروب و یا در



شکل ۱۶-۵. تغییرات ساختار آنتی‌بادی در جریان پاسخ‌های ایمنی هومورال. در این شکل تغییرات ساختاری آنتی‌بادیهایی که به وسیلهٔ اخلاف سلول‌های B فعال شده (یک کلون) ایجاد می‌شوند و نیز تغییرات مرتبط با اعمال آنها به تصویر درآمده است. در طی بلوغ میل پیوندی، موتاسیون‌هایی در مناطق متغیر (V) (که با نقاط زرد نشان داده شده‌اند) روی می‌دهند که سبب تغییر در ویژگی دقیق آنتی‌بادی بدون تغییر در اعمال اجرایی وابسته به مناطق ثابت (C) آن می‌شوند. سلول‌های B فعال شده از سلول‌هایی که به طور عمده آنتی‌بادی‌های غشایی با مناطق درون غشایی و سیتوپلاسمی دارند به سلول‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی تبدیل می‌شوند. آنتی‌بادی‌های ترشح‌شده ممکن است موتاسیون در ژن V را نشان دهند یا ندهند (یعنی ترشح آنتی‌بادی می‌تواند قبل و یا بعد از بلوغ میل پیوندی انجام گیرد). در هنگام ایزوتایپ سوئیچینگ، تغییرات در مناطق ثابت اتفاق می‌افتد (که با تغییر رنگ بنفش به سبز یا زرد نشان داده شده‌اند) اما در مناطق V اتصال آنتی‌ژن تغییری روی نمی‌دهد. ایزوتایپ سوئیچینگ هم در آنتی‌بادی‌های ترشحی و هم در غشایی دیده می‌شود. اساس مولکولی این تغییرات در فصل ۱۲ بحث می‌شوند.

تحریک آنتی‌ژنی، یک کلون منفرد از سلول‌های B، آنتی‌بادیهایی با ایزوتایپ‌های مختلف و دومین‌های V یکسان که ویژگی آنها در برابر آنتی‌ژن یکسان می‌باشد تولید می‌کند. سلول‌های B بکر (naive) همزمان IgM و IgD را به عنوان پذیرنده غشایی آنتی‌ژن تولید می‌کنند. هنگامی که این سلول‌های B به وسیلهٔ آنتی‌ژن‌های بیگانه، به ویژه با منشأ میکروبی، فعال می‌شوند تحت روندی به نام ایزوتایپ (یا کلاس) سوئیچینگ (isotype [class] switching) قرار می‌گیرند که در جریان آن، نوع منطقه C_H و بنابراین

اجرائی متفاوتی را تحریک می‌کنند. نیاز به مولکول‌های آنتی‌بادی در کنار هم جهت فعال شدن مکانیسم‌های اجرایی، موجب می‌شود که این مکانیسم‌ها در جهت حذف آنتی‌ژن‌هایی که به طور اختصاصی توسط آنتی‌بادی شناسایی شده‌اند عمل نمایند و از بروز پاسخ‌های اضافی و نامناسب به وسیله آنتی‌بادی‌های آزاد در گردش خون جلوگیری به عمل آید. تغییرات ایزوتایپ آنتی‌بادی‌ها در طی پاسخ‌های ایمنی هومورال بر روی چگونگی عمل پاسخ‌ها جهت ریشه‌کن کردن آنتی‌ژن‌ها، تأثیر می‌گذارند. به دنبال

میکروب ها و توکسین ها و براه انداختن مکانیسم های اجرایی متعدد در جهت حذف آنتی ژن های اتصال یافته عمل می کنند و به عنوان میانجی های ایمنی هومورال اختصاصی محسوب می شوند.

• مناطق اتصالی آنتی ژن در مولکول های آنتی بادی بسیار متغیر هستند و هر فرد میلیون ها آنتی بادی مختلف با ویژگی های آنتی ژنی مجزا تولید می کند.

• تمامی آنتی بادی ها یک ساختمان متقارن مرکزی مشترک شامل دو زنجیره سنگین یکسان که از طریق پیوند کووالان به هم متصل شده اند و دو زنجیره سبک یکسان دارند که هر زنجیره سبک به یکی از زنجیره های سنگین متصل می باشد. هر زنجیره از دو یا چندین دومین Ig با الگوی تاخوردگی مستقل تشکیل یافته است که هر دومین حدوداً دارای ۱۱۰ اسید آمینه با توالی های محافظت شده (conserved) و باندهای دی سولفیدی داخل زنجیره ای می باشد.

• دومین های انتهایی آمینی زنجیره های سبک و سنگین، نواحی متغیر مولکول های آنتی بادی را به وجود می آورند که در بین آنتی بادی هائی با ویژگی های مختلف، فرق می کنند. نواحی V هر یک از زنجیره های سبک و سنگین حاوی نواحی بسیار متغیر مجزا، هر کدام به طول تقریبی ۱۰ اسید آمینه می باشند که از لحاظ فضایی طوری به هم می پیوندند تا جایگاه اتصالی آنتی ژن در مولکول آنتی بادی را ایجاد کنند.

• آنتی بادی ها براساس اختلافات مناطق C زنجیره سنگین که از سه یا چهار دومین Ig C تشکیل شده اند، به کلاس ها و زیر کلاس های مختلف تقسیم می شوند که هر یک از آنها خواص اجرایی مختلفی دارند. کلاس های آنتی بادی عبارتند از: IgM, IgD, IgG, IgE و IgA. هر دو زنجیره سبک یک مولکول Ig منفرد، ایزوتایپ یکسان یعنی κ یا λ را دارند که در تنها دومین C خود با هم متفاوت هستند.

• بیشتر اعمال اجرایی آنتی بادی ها به وسیله نواحی C زنجیره های سنگین انجام می شوند، اما این اعمال پس از اتصال آنتی ژن ها به جایگاه اتصالی موجود در ناحیه V، آغاز می گردند.

• آنتی بادی های مونوکلونال از یک کلون منفرد سلول B

ایزوتایپ آنتی بادی تولید شده توسط سلول های B تغییر می کند اما مناطق V و ویژگی بدون تغییر باقی می ماند (شکل ۱۶-۵ را ببینید). در نتیجه ایزوتایپ سوئیچینگ، اخلاف (progeny) سلول های B اصلی بارز کننده IgM و IgD ممکن است ایزوتایپ ها و زیر کلاس های مختلفی تولید کنند که بخوبی قادر به حذف آنتی ژن می باشند. برای مثال پاسخ آنتی بادی غالب در برابر بیشتر باکتری ها و ویروس ها در خون از نوع IgG است اما چنین میکروب ها در بافت های مخاطی (روده ها و مجاری هوایی) بیشتر تولید IgA را برانگیخته می کنند که به طور مؤثری به لومن های این اندام ها ترشح می شوند. همچنین تغییر به ایزوتایپ IgG به دلیل نیمه عمر طولانی آن باعث افزایش تأثیر پاسخ های ایمنی هومورال می شود. مکانیسم ها و اهمیت عملکردی پدیده ایزوتایپ سوئیچینگ در فصل ۱۲ توضیح داده خواهد شد.

نواحی C در زنجیره سنگین آنتی بادی ها توزیع بافتی مولکول های آنتی بادی را نیز تعیین می کنند.
همانطور که قبلاً شرح دادیم، سلول های B بعد از فعال شدن به تدریج بروز آنتی بادی های متصل به غشاء را کاهش داده و بیشتر آنتی بادی ترشحی بارز می کنند (شکل ۱۶-۵). IgA به طور مؤثر از طریق سلول های اپی تلیال مخاطی ترشح می شود و در نتیجه اصلی ترین کلاس آنتی بادی در ترشحات مخاطی و شیر می باشد (فصل ۱۴). نوزادان بوسیله آنتی بادی های IgG که طی دوران جنینی از جفت دریافت می کنند، در مقابل عفونت ها محافظت می شوند. انتقال IgG مادر به نوزاد بواسطه FcRn انجام می شود که قبلاً به عنوان پذیرنده مسئول نیمه عمر طولانی آنتی بادی IgG مورد بحث قرار گرفت.

خلاصه

- آنتی بادی ها یا ایمونوگلوبولین ها (Igs) خانواده ای از گلیکوپروتئین ها هستند که به اشکال غشایی و ترشحی توسط لنفوسیت های B تولید می شوند.
- آنتی بادی های متصل به غشا به عنوان پذیرنده هایی عمل می نمایند که واسطه فعال شدن سلول های B از طریق آنتی ژن می باشند.
- آنتی بادی های ترشح شده از طریق خنثی کردن

آنتی‌بادی‌های تولید شده توسط یک کلون سلول B ممکن است روی دهد. سلولهای B در ابتدا فقط Ig متصل به غشاء را تولید می‌کنند، اما در سلول‌های B فعال شده و پلاسماسل‌ها، تولید Ig که ویژگی اتصال به آنتی‌ژن آن مانند Ig متصل به غشاء است ترشح می‌گردد. تغییرات در استفاده از قطعات ژنی ناحیه C بدون تغییر در نواحی V، اساس پدیده ایزوتایپ سوئیچینگ را تشکیل می‌دهد که منجر به تغییر عملکرد اجرائی آنتی‌بادی بدون تغییر در ویژگی آن می‌گردد. موتاسیون‌های نقطه‌ای در مناطق V آنتی‌بادی اختصاصی برای یک آنتی‌ژن سبب افزایش میل پیوندی برای همان آنتی‌ژن می‌شود (بلوغ میل پیوندی).

SELECTED READINGS

*Indicates publications of historical interest, generally reporting the discovery of a phenomenon or process that was later shown to be of fundamental importance in the immune system. Many (but not all) of these discoveries led to Nobel Prizes for the discoverer(s). The nature of the discovery is summarized briefly in each reference.

Antibody Structure

Chiu ML, Goulet DR, Teplyakov A, Gilliland GL. Antibody structure and function: the basis for engineering therapeutics. *Antibodies (Basel)*. 2019;8:55.

* Edelman GM, Poulik MD. Studies on structural units of the gamma-globulins. *J Exp Med*. 1961;13:861-884; and Poulik MD, Edelman GM. Comparison of reduced alkylated derivatives of some myeloma globulins and Bence-Jones proteins. *Nature*. 1961;191:1274-1276. (These studies established that antibodies are made up of two disulfide linked chains. They led to the Nobel Prize for Gerald Edelman. See <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1972/edelman/lecture>.)

* Ehrlich P. Experimental investigations on Immunity I. On ricin. *Deutsch med Wochenschr*. 1891;17:976-979; and Ehrlich P. Experimental investigations on immunity II. On Abrin. *Deutsch med Wochenschr*. 1891;17:1218-1219.

* Porter RR. The hydrolysis of rabbit γ -globulin and antibodies with crystalline papain. *Biochem J*. 1959;73:119-126; and Porter RR. Separation and isolation of fractions of rabbit gamma-globulin containing the antibody and antigenic combining sites. *Nature*. 1958;182:670-671. (These studies on the identification of the Fab and Fc fragments of antibodies led to a Nobel prize for Rodney Porter. See <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1972/porter/lecture>.)

Stanfield RL, Wilson IA. Antibody structure. *Microbiol Spectrum*. 2014;2.

Antibody Production and Monoclonal Antibodies

Carter PJ, Lazar GA. Next generation antibody drugs: pursuit of the 'high-hanging fruit'. *Nat Rev Drug Discov*. 2018;17:197-223.

* Clackson T, Hoogenboom HR, Griffiths AD, Winter G. Making antibody fragments using phage display libraries. *Nature*. 1991;352:624-628. (Greg Winter received the Nobel Prize for the concept of phage display libraries and the generation of antibodies without immunization. See <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2018/winter/lecture>.)

تولید می‌شوند و یک شاخص آنتی‌ژنی منفرد را شناسایی می‌کنند. آنتی‌بادی‌های مونوکلونال را می‌توان در آزمایشگاه تولید کرد و به صورت گسترده‌ای در تحقیق، تشخیص و درمان کاربرد دارند.

● آنتی‌ژن‌های موادی هستند که به طور اختصاصی به آنتی‌بادی‌ها یا پذیرنده‌های آنتی‌ژنی لنفوسیت T متصل می‌شوند. آنتی‌ژن‌هایی که به آنتی‌بادی‌ها متصل می‌شوند طیف وسیعی از مولکول‌های بیولوژیک، نظیر قندها، لیپیدها، کربوهیدرات‌ها، پروتئین‌ها، و اسیدهای نوکلئیک را تشکیل می‌دهند. برخلاف اکثر پذیرنده‌های آنتی‌ژنی سلول T است که تنها آنتی‌ژن‌های پپتیدی را شناسایی می‌کند.

● آنتی‌ژن‌های ماکرومولکولی دارای اپی‌توپ‌ها یا شاخص‌های متعددی هستند که هر یک از آنها، به وسیله یک آنتی‌بادی شناسایی می‌شوند. اپی‌توپ‌های خطی آنتی‌ژن‌های پروتئینی از کنار هم قرار گرفتن اسیدهای آمینه شکل می‌گیرند و شاخص‌های فضایی به واسطه تاخوردگی زنجیره‌های پلی‌پپتیدی تشکیل می‌شوند.

● میل پیوندی واکنش بین ناحیه اتصال یک مولکول آنتی‌بادی منفرد و یک اپی‌توپ منفرد، به صورت ثابت تفکیک (K_d) نشان داده می‌شود. آنتی‌ژن‌های پلی‌والان شامل اپی‌توپ‌های مشابه متعددی هستند که آنتی‌بادیهای یکسانی به آنها متصل می‌شوند. آنتی‌بادی‌ها می‌توانند به دو یا در مورد IgM، حداکثر به ده اپی‌توپ مشابه به طور همزمان متصل شوند و باعث افزایش میل پیوندی تام واکنش آنتی‌ژن - آنتی‌بادی گردند.

● غلظت‌های نسبی آنتی‌ژن‌های چند ظرفیتی و آنتی‌بادی‌ها می‌توانند کمپلکس‌های ایمنی تشکیل دهند که در بافت‌ها رسوب کرده و سبب آسیب بافتی می‌شوند.

● اتصال آنتی‌بادی به آنتی‌ژن می‌تواند بسیار اختصاصی باشد، به طوری که اختلافات جزئی در ساختمان‌های شیمیایی را از هم تشخیص دهد، اما واکنش‌های متقاطع نیز ممکن است رخ دهند که در آنها دو یا چند آنتی‌ژن به آنتی‌بادی یکسانی متصل می‌شوند.

● در یک دوره پاسخ ایمنی، تغییرات متعددی در ساختار

*Kohler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature*. 1975;56:495-497. (The first experimental generation of monoclonal antibodies. Georg Kohler and Cesar Milstein received the Nobel prize for this work. See <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1984/kohler/lecture> and <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1984/milstein/lecture>.)

Lerner RA. Combinatorial antibody libraries: new advances, new immunological insights. *Nat Rev Immunol*. 2016;16:498-508.

Antibody Half-Life

Baldwin 3rd WM, Valujskikh A, Fairchild RL. The neonatal Fc receptor: key to homeostatic control of IgG and IgG-related biopharmaceuticals. *Am J Transplant*. 2019;19:1881-1887, 2019.

Rath T, Baker K, Dumont JA, et al. Fc-fusion proteins and FcRn: structural insights for longer-lasting and more effective therapeutics. *Crit Rev Biotechnol*. 2015;35:235-254.

Ward ES, Devanaboyina SC, Ober RJ. Targeting FcRn for the modulation of antibody dynamics. *Mol Immunol*. 2015;67:131-141.

Therapeutic Applications of Antibodies

Beers SA, Glennie MJ, White AL. Influence of immunoglobulin isotype on therapeutic antibody function. *Blood*. 2016;127:1097-1101.

*Behring E, Kitasato S. Anti-toxic immunity to diphtheria and tetanus. *Deutsch med Wochenschr*. 1890;16:1113-1116. (The discovery of antitoxins against diphtheria and tetanus. Emil Behring received the Nobel Prize for the use of serum therapy for the treatment of diphtheria and other infectious diseases. See <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1901/behrring/lecture>.)

Crowe Jr JE. Principles of broad and potent antiviral human antibodies: insights for vaccine design. *Cell Host Microbe*. 2017;22:193-206.

Martin F. Antibodies as leading tools to unlock the therapeutic potential in human disease. *Immunol Rev*. 2016;270:5-7.

Tiller KE, Tessier PM. Advances in antibody design. *Annu Rev Biomed Eng*. 2015;17:191-216.

فصل ۶



عرضه آنتی ژن به لنفوسیت های T و عملکرد مولکول های کمپلکس سازگاری نسجی اصلی

اعمال اصلی لنفوسیت های T شامل ریشه کنی عفونت ها با میکروب های درون سلولی و فعال کردن سلول های دیگر همانند ماکروفاژها و لنفوسیت های B می باشد. فعال شدن و اعمال سلول های T چندین خصوصیت دارد که به ویژگی های خاص این نوع سلول برمی گردد.

برای آغاز پاسخ های ایمنی، آنتی ژن ها از محل ورود آنها به دام افتاده و در اندام های لنفوئیدی ثانویه (محیطی) که سلول های T بکر به طور مداوم در حال گردش در آن هستند متمرکز می شوند. میکروب ها و سایر آنتی ژن ها اغلب از طریق سطوح پوشش اپی تلیال، که رابطی با محیط بیرونی می باشند وارد بدن می شوند. همچنین میکروب ها می توانند در هر بافتی کلونیزه شده و منجر به تولید آنتی ژن ها در این بافت ها شوند. از آنجایی که تعداد کلی لنفوسیت ها در بدن محدود است، و سیستم ایمنی تعداد زیادی از کلون های لنفوسیتی که هر کدام ویژگی (specificity) متفاوتی دارند را تولید می کند، تعداد خیلی کمی سلول B و T بکر اختصاصی برای هر آنتی ژن وجود دارد، که این تعداد در حدود یک از هر 10^5 یا 10^6 لنفوسیت می باشد. این تعداد کم سلول های T بکر قادر به مکان یابی و پاسخ به آنتی ژن های بیگانه هستند. این مسأله که این تعداد کم سلول های T اختصاصی آنتی ژن، همواره بتوانند همه بافت هایی را که ممکن است آنتی ژن به آنها وارد شده و یا در آنها تولید شده است را بازرسی کنند، غیرممکن می باشد. حل کردن این مشکل نیازمند یک سیستم تخصص یافته

خصوصیات آنتی ژن های شناسایی شده توسط لنفوسیت های T ۱۸۷
به دام انداختن آنتی ژن و اعمال سلول های عرضه کننده آنتی ژن ۱۸۹
خصوصیات کلی سلول های عرضه کننده آنتی ژن ۱۸۹
نقش سلول های دندریتیک در به دام انداختن و عرضه آنتی ژن ۱۹۲
اعمال سایر سلول های عرضه کننده آنتی ژن ۱۹۶
کمپلکس سازگاری نسجی اصلی (MHC) ۱۹۶
کشف MHC ۱۹۷
ژن های MHC ۱۹۸
ساختار مولکول های MHC ۲۰۴
اتصال پپتیدها به مولکول های MHC ۲۰۸
پردازش آنتی ژن های پروتئینی ۲۱۱
مسیر MHC کلاس I برای پردازش و عرضه پروتئین های سیتوزولی ۲۱۳
مسیر MHC کلاس II برای عرضه پروتئین های تجزیه شده در وزیکول های اسیدی ۲۱۸
اهمیت فیزیولوژیک عرضه آنتی ژن به همراه MHC ۲۲۲
عرضه آنتی ژن های غیر پروتئینی به سلول های T ۲۲۴
خلاصه ۲۲۵

عمل ارائه دادن آنتی ژن های مرتبط با سلول میزبان برای شناسایی توسط سلول های $CD4^+$ T و $CD8^+$ به وسیله پروتئین های تخصص یافته ای به نام مولکول های کمپلکس سازگاری نسجی اصلی (MHC) انجام می شود که روی سطح سلول های میزبان بارز می شوند.

مولکول های MHC آنتی ژن هایی را از بخش های مختلف سلول به انواع مختلفی از سلول های T ارائه می دهند، که تضمین می کند نوع صحیحی (correct) از سلول T میکروب را می شناسد که می تواند به بهترین نحو آن را از بین ببرد. برای مثال، دفاع علیه میکروب های موجود در گردش خون باید به وسیله آنتی بادی انجام شود و تولید آنتی بادی های مؤثر نیازمند مشارکت سلول های T $CD4^+$ است. اما اگر همان میکروب (مانند یک ویروس) یک سلول بافتی را آلوده کند، از دسترس آنتی بادی ها خارج شده و حذف آن نیازمند لنفوسیت های T سیتوتوکسیک (CTLs) $CD8^+$ است که سلول های آلوده را می کشند و مخزن عفونت را حذف می نمایند. مولکول های MHC نقش مهمی در عرضه آنتی ژن هایی که از خارج سلول وارد شده اند به لنفوسیت های $CD4^+$ T و همچنین عرضه آنتی ژن هایی که درون سلول تولید شده اند به سلول های $CD8^+$ T، به عهده دارند.

روشن شدن بیولوژی سلولی و اساس مولکولی عرضه آنتی ژن یک دستاورد جذاب بر پایه آزمایشات عملکردی، آنالیزهای بیوشیمیایی و بیولوژی ساختاری بوده است. در این فصل ما چگونگی به دام انداختن و عرضه آنتی ژن به سلول های T را تشریح خواهیم کرد. در فصل ۷ پذیرنده های آنتی ژنی سلول T و در فصل ۹، ۱۰ و ۱۱ فعال شدن و اعمال اجرایی لنفوسیت های T تشریح خواهد شد.

خصوصیات آنتی ژن های شناسایی شده توسط لنفوسیت های T

تحقیقات بر روی ماهیت شناسایی آنتی ژن توسط سلول T در اوایل دهه ۱۹۶۰ نشان داد که اشکال فیزیکی - شیمیایی آنتی ژن های شناسایی شده توسط سلول های T از آنهایی که توسط لنفوسیت های B و آنتی بادی ها شناسایی می شوند، متفاوت هستند. این اطلاعات منجر به کشف چگونگی شناسایی آنتی ژن توسط سلول T شد. چندین ویژگی از

برای به دام انداختن آنتی ژن از محل ورود یا تولید آن و انتقال به اندام های لنفوئیدی ثانویه است که سلول T در آنها گردش می کند، و پاسخ های سلول T می تواند در آنجا آغاز شود. سلول های تخصص یافته ای که آنتی ژن را به دام انداخته، آن را ارائه داده و لنفوسیت های T را فعال می کنند سلول های عرضه کننده آنتی ژن (APC) نامیده می شوند. هنگامی که سلول های T یاریگر و کشنده مجری تولید می شوند، این سلول ها اندام های لنفاوی را ترک کرده و به محل های عفونت مهاجرت می کنند و سپس همان آنتی ژن هایی که پاسخ را آغاز کرده و مجدداً توسط سلول های این نواحی عرضه شده اند را شناسایی می کنند. برخی از سلول های T یاریگر به سمت فولیکول ها مهاجرت می کنند و سپس آنتی ژن های مشابه عرضه شده توسط سلول های B را شناسایی می کنند. این دور دوم عرضه آنتی ژن منجر به فعال شدن اعمال اجرایی سلول های T می شود به طوری که این سلول ها میکروب ها را از بین می برند یا سلول های B را فعال می کنند.

لنفوسیت های T آنتی ژن های همراه با سلول (cell associated antigens) و نه آنتی ژن های محلول، یا آنتی ژن های آزاد (cell-free) را شناسایی کرده و به آنها پاسخ می دهند. عملکرد اصلی لنفوسیت های T از بین بردن میکروب هایی است که در داخل سلول بقا می یابند. علاوه بر این، سلول های T به سلول های B کمک می کنند تا این سلول ها آنتی بادی تولید کرده که به واسطه آن میکروب ها در خارج از سلول کشته شوند. در هر دو مورد، سلول های T می بایست با سلول های دیگر مانند ماکروفاژها و لنفوسیت های B برهمکنش داده و آنها را فعال نماید. سایر سلول های T سلول های آلوده به ویروس و تومورها را نابود می کنند. پذیرنده های آنتی ژنی طوری طراحی شده اند که آنتی ژن های مشتق از پروتئین هایی که در داخل سلول هستند و به وسیله مولکول های سطح سلول ارائه می شوند را شناسایی می نمایند که تضمین می کند سلول های T آنتی ژن های همراه با سلول و نه آنتی ژن های آزاد را شناسایی می کنند و همچنین این سلول ها با سلول ها دیگر برهمکنش می دهند. این مورد یک تضادی برجسته با لنفوسیت های B می باشد که پذیرنده های آنتی ژنی و محصولات ترشحی آنها یعنی آنتی بادی ها، قادرند آنتی ژن های سطح میکروب ها و سطح سلول میزبان و آنتی ژن های محلول را شناسایی کنند.

جدول ۱-۶. ویژگی‌های شناسایی آنتی‌ژن وابسته به MHC توسط سلول T

ویژگی‌های آنتی‌ژن‌هایی که توسط سلول T شناسایی می‌شوند
تفسیر

بیشتر سلول‌های T پپتیدها را شناسایی می‌کنند و نه سایر مولکول‌ها را.	تنها پپتیدها به مولکول‌های MHC متصل می‌شوند
سلول‌های T پپتیدهای خطی را شناسایی می‌کنند و نه شاخص‌های فضایی آنتی‌ژن‌های پروتئینی را.	پپتیدهای خطی به شکاف مولکول‌های MHC متصل می‌شوند و شاخص‌های فضایی در حین تولید این پپتیدها از بین می‌روند.
سلول‌های T آنتی‌ژن‌های همراه با سلول را شناسایی می‌کنند و نه آنتی‌ژن‌های محلول را.	بیشتر پذیرنده‌های سلول T تنها کمپلکس پپتید-MHC را شناسایی می‌کنند و مولکول‌های MHC پروتئین‌های غشایی هستند که پپتیدهای متصل شده به سطوح سلولی را به صورت پایدار عرضه می‌کنند.
سلول‌های T $CD4^+$ و $CD8^+$ ترجیح می‌دهند به ترتیب آنتی‌ژن‌های برداشته شده از محیط خارج سلولی به درون وزیکول‌ها و آنتی‌ژن‌های تولید شده در سیتوزول را شناسایی نمایند.	مسیرهای بهم پیوستن مولکول‌های MHC طوری است که مولکول‌های کلاس II پپتیدهای مشتق از پروتئین‌های خارج سلولی را که درون وزیکول‌های APC ها به طریق پروتئولیتیک تخریب شده‌اند را عرضه می‌کنند و مولکول‌های کلاس I پپتیدهایی را که توسط پروتئازوم‌های سیتوزولی تخریب شده‌اند را عرضه می‌کنند.

جمعیت کوچکی از سلول‌های T قادر به شناسایی آنتی‌ژن‌های غیر پروتئینی هستند.

پذیرنده‌های آنتی‌ژنی سلول‌های $CD4^+$ و $CD8^+$ برای آنتی‌ژن‌های پپتیدی اختصاصی هستند که توسط مولکول‌های MHC نمایش داده شده‌اند (شکل ۱-۶). عملکرد مولکول‌های MHC، اتصال و عرضه پپتیدها جهت شناسایی به وسیله سلول‌های $CD4^+$ و $CD8^+$ می‌باشد. همان‌طور که در فصل ۸ خواهیم دید شناسایی MHC برای بلوغ این سلول‌های T لازم می‌باشد و این اطمینان را می‌دهد که سلول‌های T بالغ تنها قادر به شناسایی مولکول‌های MHC به همراه آنتی‌ژن‌های متصل به آن هستند. مولکول‌های MHC می‌توانند به پپتیدها و نه سایر ساختارهای شیمیایی متصل شوند و آنها را عرضه کنند و این مطلب نشان می‌دهد که چرا سلول‌های $CD4^+$ و $CD8^+$ تنها پپتیدها را شناسایی می‌کنند. مولکول‌های MHC بسیار پلی‌مورف هستند و تنوع مولکول‌های MHC در میان افراد مختلف اتصال پپتید و شناسایی توسط سلول T را تحت تأثیر قرار می‌دهد. یک سلول T منفرد می‌تواند یک پپتید اختصاصی نمایش داده شده توسط تنها یکی از تعداد فراوان مولکول‌های MHC متنوع موجود را شناسایی کند. این

شناسایی آنتی‌ژن مختص لنفوسیت‌های T هستند (جدول ۱-۶).

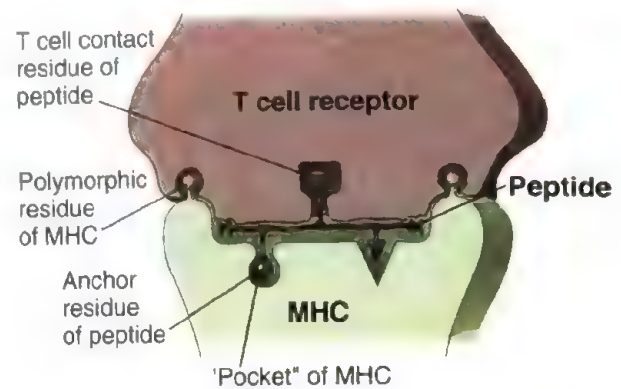
اغلب لنفوسیت‌های T تنها پپتیدهای کوتاه را شناسایی می‌کنند، در حالی که سلول‌های B قادرند پپتیدها، پروتئین‌ها، اسیدهای نوکلئیک، کربوهیدرات‌ها، لیپیدها و مواد شیمیایی کوچک را شناسایی کنند. در نتیجه، پاسخ‌های ایمنی وابسته به سلول T معمولاً توسط آنتی‌ژن‌های پروتئینی بیگانه القاء می‌شوند (منبع طبیعی پپتیدهای بیگانه)، در حالی که پاسخ‌های ایمنی هومورال توسط آنتی‌ژن‌های پروتئینی و غیر پروتئینی القاء می‌شوند. برخی از سلول‌های T برای مواد شیمیایی کوچک مانند urushiol dinitrophenol سم پیچک و بتالاکتام آنتی‌بیوتیک‌های خانواده پنی‌سیلین، و حتی یون‌های فلزی مانند نیکل و بریلیم اختصاصی هستند. در این حالات این احتمال وجود دارد که این مواد شیمیایی به پروتئین‌های خودی، از جمله مولکول‌های MHC متصل شده و این پپتیدها یا مولکول‌های MHC تغییر یافته توسط سلول‌های T شناسایی شوند. اختصاصی بودن سلول‌های T برای پپتیدها در مورد سلول‌های $CD4^+$ و $CD8^+$ صدق می‌کند؛ همان‌طور که ما بعداً در انتهای این فصل بحث می‌کنیم

با ماکروفاژها همراه بودند در واحد مول، در مقایسه با آنتی ژن های مشابهی که در شکل محلول به موش ها تزریق شده بودند ایمونوژن تر بودند. در این تجربیات اولیه جمعیت ماکروفاژهای مورد مطالعه احتمالاً شامل سلول های دندریتیک بوده است، زیرا همانطور که در زیر بحث می شود سلول های T بکر به بهترین وجه توسط سلول های دندریتیک تحریک می شوند. تجربیات بعدی کشت سلول نشان داد که سلول های $CD4^+$ T خالص نمی توانند به آنتی ژن های پروتئینی پاسخ دهند اما اگر سلول های غیر T مانند سلول های دندریتیک یا ماکروفاژها به محیط کشت ها اضافه می شدند به خوبی پاسخ می دادند. این نتایج منجر به این مفهوم شد که یک مرحله مهم در القاء پاسخ سلول T، عرضه آنتی ژن به لنفوسیت های T توسط سلول های دیگر است که سلول های عرضه کننده آنتی ژن $antigen\ presenting\ cells$ نامیده شدند. اولین APC های مشخص شده ماکروفاژها بودند و سلول های T پاسخ دهنده سلول های یاریگر $CD4^+$ بودند. به زودی مشخص شد که چندین جمعیت سلولی می توانند به عنوان APC در موقعیت های مختلف عمل کنند. به صورت سنتی، هنوز واژه APC برای سلول های تخصص یافته ای که آنتی ژن ها را به لنفوسیت های $CD4^+$ T عرضه می کنند به کار می رود؛ همانطور که بعداً در این فصل بحث می شود، تمامی سلول های هسته دار می توانند آنتی ژن های پروتئینی را به لنفوسیت های $CD8^+$ T عرضه کنند اما همه آنها APC نامیده نمی شوند.

ما بحث را با تشریح برخی از مشخصات کلی APC ها برای لنفوسیت های $CD4^+$ T آغاز می کنیم.

خصوصیات کلی سلول های عرضه کننده آنتی ژن

انواع مختلف سلول ها به عنوان APC برای فعال کردن سلول های T بکر و سلول های T اجرایی که قبلاً تمایز یافته اند عمل می کنند (شکل ۶-۲ و جدول ۶-۲). سلول های دندریتیک مؤثرترین APC ها برای فعال کردن سلول های T بکر و بنابراین آغاز پاسخ های سلول T هستند. ماکروفاژها و لنفوسیت های B نیز به عنوان APC، اغلب برای سلول های T یاریگر $CD4^+$ از قبل فعال شده و نه برای سلول های T بکر عمل می کنند. نقش آنها به عنوان APC بعداً در این فصل و



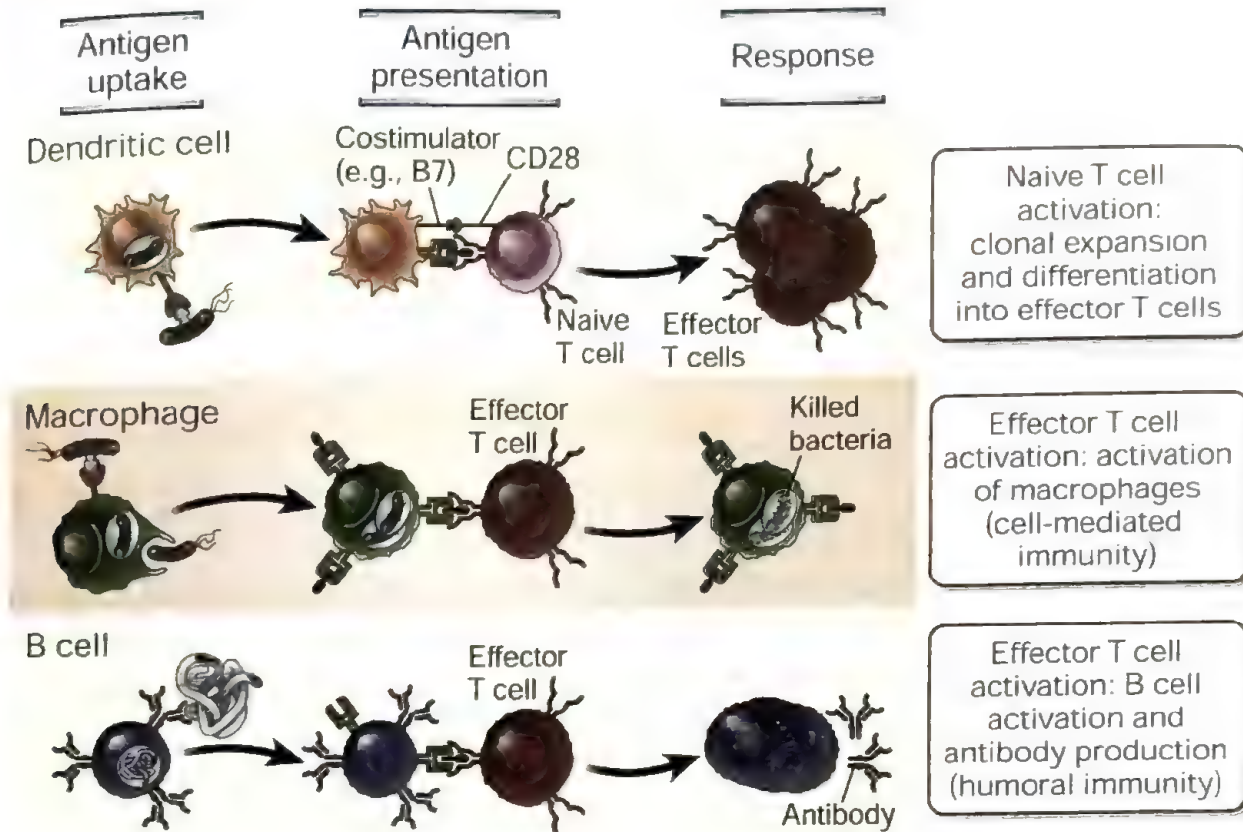
شکل ۶-۱. یک مدل از شناسایی کمپلکس MHC - پپتید توسط سلول T. این شکل شماتیک یک مولکول MHC در حال اتصال و نمایش یک پپتید و یک گیرنده سلول T در حال شناسایی پپتید و مولکول MHC را نشان می دهد. همان طور که قبلاً در متن توضیح داده شد، پپتیدهای متصل به MHC برخی واحدهایی هستند که آنها را به درون پاکت های موجود در شکاف مولکول MHC لنگر می کند و سایر واحدهایی که توسط پذیرنده های آنتی ژنی سلول T شناسایی می شوند.

پدیده محدودیت MHC نامیده می شود و اساس مولکولی آن بعداً در این فصل تشریح خواهد شد.

بحث عرضه آنتی ژن را با تشریح چگونگی به دام انداختن و انتقال آنتی ژن به سلول های T توسط APC ها آغاز می کنیم.

به دام انداختن آنتی ژن و اعمال سلول های عرضه کننده آنتی ژن

درک این واقعیت که سلول های مختلفی غیر از سلول های T برای عرضه آنتی ژن به لنفوسیت های T مورد نیاز هستند ابتدا از مطالعاتی ناشی شد که در آنها آنتی ژن های پروتئینی که پاسخ های شناخته شده سلول T را ایجاد می کردند نشانه گذاری شده و به موش ها تزریق شدند تا مشخص شود کدام سلول به این آنتی ژن ها متصل می شود (که به این معنی است که کدام سلول آن را شناسایی می کند). نتیجه شگفت آور این بود که آنتی ژن های تزریق شده عمدتاً با سلول های غیر لنفوئیدی همراه بودند در حالی که لنفوسیت ها به عنوان سلول های پاسخ دهنده به آنتی ژن های بیگانه شناخته شده بودند. این آزمایش ها سریعاً با مطالعاتی پیگیری شدند که نشان می دادند آنتی ژن های پروتئینی که به صورت فیزیکی



شکل ۲-۶. عملکرد سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن مختلف. سه نوع عمده از APCها در مراحل مختلف و انواع متفاوت پاسخ‌های ایمنی آنتی‌ژن را به سلول‌های $CD4^+$ عرضه می‌کنند. توجه کنید که سلول‌های T اجرایی ماکروفاژها و لنفوسیت‌های B را با تولید سایتوکاین‌ها و با بروز مولکول‌های سطحی فعال می‌کنند. در فصل‌های بعدی توضیح داده می‌شود.

سلول‌های T بکر در مقایسه با سلول‌های اجرایی از قبل فعال شده و سلول‌های خاطره دارند. مولکول‌های متصل به غشاء APCها که همراه با آنتی‌ژن‌ها باعث فعال شدن سلول‌های T می‌شوند کمک محرک‌ها (costimulators) نامیده می‌شوند. همچنین APCها سایتوکاین‌هایی را ترشح می‌کنند که نقش مهمی در تمایز سلول‌های T به سلول‌های اجرایی دارند. این کمک محرک‌ها و سایتوکاین‌ها در فصل ۹ و ۱۰ توضیح داده شده‌اند.

عمل عرضه آنتی‌ژن توسط APCها در اثر برخورد با فراورده‌های میکروبی افزایش می‌یابد. این دلیل پاسخ‌های بهتر سیستم ایمنی به میکروب‌ها نسبت به مواد غیرمیکروبی بی‌ضرر است. سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها پذیرنده‌های شبه Toll و سایر حسگرهای (sensors) میکروبی ایمنی ذاتی (فصل ۴ را ببینید) را بروز می‌دهند و علیه میکروب‌ها پاسخ می‌دهند. این پاسخ‌دهی از

با جزئیات بیشتر در فصل ۱۰ و ۱۲ توضیح داده می‌شود. سلول‌های دندریتیک، ماکروفاژها و لنفوسیت‌های B مولکول‌های MHC II را بارز کرده و بنابراین قادر به فعال کردن لنفوسیت‌های $CD4^+$ هستند. به همین دلیل، این سه نوع سلول را APCهای حرفه‌ای می‌نامند؛ با این وجود، این واژه، گاهی فقط برای سلول‌های دندریتیک (DC) به کار می‌رود؛ زیرا این سلول‌ها نقش منحصر به فردی در فعال کردن سلول T بکر دارند.

سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن مجموعه‌های پپتید - MHC را برای شناسایی توسط سلول T نمایش می‌دهند و همچنین محرک‌های اضافی را برای سلول‌های T فراهم می‌کنند که برای پاسخ‌های کامل سلول‌های T مورد نیاز است. آنتی‌ژن سیگنال اول است و این محرک‌های اضافی گاهی سیگنال‌های ثانویه نامیده می‌شوند. این محرک‌ها اهمیت بیشتری برای فعال کردن

جدول ۲-۶. خصوصیات و اعمال سلول های عرضه کننده آنتی ژن*

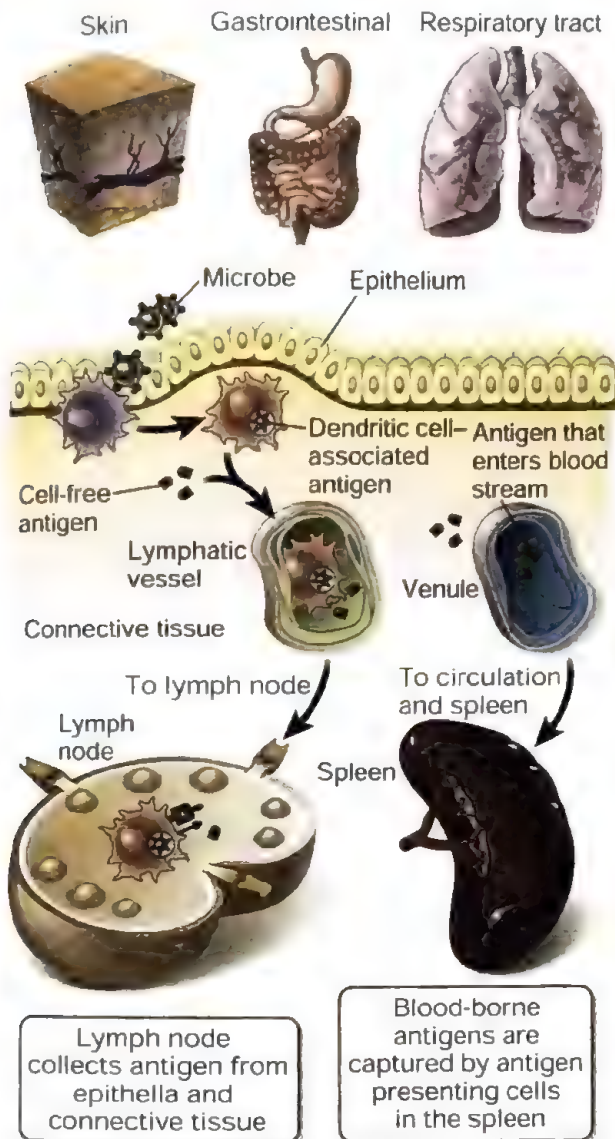
نوع سلول	بروز		عملکرد اصلی
	کمک محرکها	MHC کلاس II	
سلول های دندریتیک	ذاتی؛ بیان آن تحت تأثیر سیگنال های $IFN-\gamma$ ، TLR و واکنش های متقابل CD40 و CD40L افزایش می یابد	ذاتی؛ با بلوغ سلول افزایش می یابد، تحت تأثیر $IFN-\gamma$ و سلول های T (واکنش های CD40-CD40L) افزایش پیدا می کند	عرضه آنتی ژن به سلول های T بکر در آغاز پاسخهای سلول T در برابر آنتی ژنهای پروتئینی (حساس شدن)
ماکروفاژها	کم یا منفی؛ تحت تأثیر $IFN-\gamma$ و سلول های T (واکنش های CD40-CD40L) افزایش می یابد	بیان آن به وسیله سیگنال های TLR، $IFN-\gamma$ و واکنش های متقابل CD40 و CD40L افزایش می یابد	عرضه آنتی ژن به سلول های T اجرایی $CD4^+$ شرکت در مرحله اجرایی پاسخهای ایمنی سلولی (افزایش انهدام میکروب های فاگوسیتوز شده از طریق سلول T)
لنفوسیت های B	ذاتی؛ تحت تأثیر IL-4، واکنش متقاطع افزایش پذیرنده آنتی ژنی و سلول های T (واکنش های CD40-CD40L) می یابد	تحت تأثیر سلول های T (واکنش های متقابل CD40-CD40L) و اتصال متقاطع پذیرنده آنتی ژنی بیان آن افزایش می یابد	عرضه آنتی ژن به سلول های T یاریگر $CD4^+$ در پاسخهای ایمنی هومورال (واکنش های متقابل سلول T یاریگر و سلول B)
سلول های اندوتلیال عروقی	تحت تأثیر $IFN-\gamma$ القاء می شود؛ بروز آن در برخی از عروق خونی انسان ذاتی است	کم، ممکن است قابل القاء باشد	ممکن است باعث افزایش فعال شدن سلول های T اختصاصی آنتی ژن در محل برخورد با آنتی ژن و در پیوند عضو شوند
سلول های اپی تلیال تیموسی	ذاتی	احتمالاً منفی	گزینش مثبت و منفی سلول های $CD4^+$ T در حال تکامل
سلول های اپی تلیالی و مزانشیمی مختلف	تحت تأثیر $IFN-\gamma$ القاء می شود	احتمالاً منفی	هیچگونه عملکرد فیزیولوژیک شناخته نشده است، ممکن است در بیماری های التهابی نقش داشته باشد.

علام اختصاری: $IFN-\gamma$ ، اینترفرون گاما؛ IL-4، اینترلوکین ۴؛ LPS، لیپوپلی ساکارید، MHC: کمپلکس سازگاری نسجی اصلی.

* همان طور که در متن شرح داده شد، مولکول های MHC کلاس یک بر روی تمام سلول های هسته دار بروز می یابند و پپتیدها را به لنفوسیت های $CD8^+$ T عرضه می کنند.

است که آنتی ژن ها همراه با موادی به نام **ادجوان** تجویز می شوند. ادجوان ها یا محصولات میکروبی هستند مانند مایکوپلازماهای کشته شده (که به صورت تجربی به کار می روند) یا موادی هستند که همانند میکروب ها، پاسخ های ایمنی ذاتی را برانگیخته می کنند، از این رو بیان کمک محرک ها و سایتوکاین ها و همچنین عملکرد عرضه آنتی ژن به وسیله APC ها را افزایش می دهند. ادجوان ها به طور معمول در مطالعات حیوانی مرتبط با پاسخ های ایمنی و

طریق افزایش بروز مولکول های MHC و کمک محرک ها، بهبود کارایی عرضه آنتی ژن و فعال شدن APC ها برای تولید سایتوکاین انجام می شود که همگی پاسخ های سلول T را تحریک می کنند. به علاوه، سلول های دندریتیک که توسط میکروب ها تحریک شده اند، پذیرنده های کموکاینی را بیان می کنند که مهاجرت آنها را به محل حضور سلول های T تسهیل می کند. القای پاسخ های مناسب سلول T علیه آنتی ژن های پروتئینی خالص در غیاب عفونت نیازمند آن



شکل ۳-۶. راه‌های ورود آنتی‌ژن. آنتی‌ژن‌های میکروبی معمولاً از راه پوست و سیستم معدی - روده‌ای و تنفسی وارد می‌شوند، جایی که آنها توسط سلول‌های دندریتیک به دام افتاده و به گره‌های لنفی ناحیه‌ای منتقل می‌شوند. آنتی‌ژن‌هایی که وارد جریان خون می‌شوند، توسط APCها در طحال به دام می‌افتند.

آنتی‌ژن‌های محلول و همراه با سلول می‌باشد که از طریق اپی‌تلیال وارد شده‌اند و در بافت‌ها حضور دارند. آنتی‌ژن‌ها در گره‌های لنفی تغلیظ می‌شوند که در بین عروق لنفاوی قرار گرفته‌اند و به عنوان فیلترهایی عمل می‌کنند که قبل از ورود لنف به خون از آن نمونه‌برداری می‌کنند (فصل ۲ را ببینید). آنتی‌ژن‌هایی که وارد جریان خون می‌شوند ممکن است بتوانند به وسیله APCهایی که در طحال ساکن هستند، و یا

واکسن‌های انسانی به کار برده می‌شوند.

APCهایی که آنتی‌ژن را به سلول‌های T عرضه می‌کنند سیگنال‌هایی را نیز از این لنفوسیت‌ها دریافت می‌کنند که عملکرد عرضه‌کنندگی آنتی‌ژن آنها را افزایش می‌دهد. سلول‌های $CD4^+$ T که به وسیله شناسایی آنتی‌ژن و کمک‌محرك‌ها فعال شده‌اند مولکول‌های سطحی را بیان می‌کنند، به صورت ویژه یکی از آنها که لیگاند $CD40$ (CD154) نامیده می‌شود، به $CD40$ روی سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها متصل می‌شود و سلول‌های T سایتوکاین‌هایی مانند اینترفرون گاما ($IFN-\gamma$) را ترشح می‌کنند که به پذیرنده خود روی APCها متصل می‌شود. ترکیب سیگنال‌های $CD40$ و سایتوکاین‌ها، APCها را فعال کرده و منجر به افزایش توانایی پردازش و عرضه آنتی‌ژن و نیز افزایش بروز کمک‌محرك‌ها و ترشح سایتوکاین‌های فعال‌کننده سلول‌های T می‌شود. این میان‌کنش بین APCهای عرضه‌کننده آنتی‌ژن و لنفوسیت‌های T که آنتی‌ژن را شناسایی می‌کنند به عنوان یک حلقه بازخورد مثبت شناخته شده است که نقش مهمی در به حداکثر رساندن پاسخ‌های ایمنی دارد (فصل ۹ را ببینید).

نقش سلول‌های دندریتیک در به دام انداختن و عرضه آنتی‌ژن

میکروب‌ها و آنتی‌ژن‌های پروتئینی که از طریق اپی‌تلیال وارد شده‌اند در گره‌های لنفی متمرکز می‌شوند، و آنتی‌ژن‌های با منشأ خونی اکثراً در طحال به دام می‌افتند (شکل ۳-۶). محل‌های شایعی که از طریق آنها آنتی‌ژن‌های خارجی مانند میکروب‌ها وارد بدن می‌زبان می‌شوند شامل پوست و اپی‌تلیال سیستم‌های تنفسی و معدی - روده‌ای می‌باشند. به علاوه ممکن است آنتی‌ژن‌های میکروبی در هر بافتی که در آن کلونیزه شده‌اند یا عفونت ایجاد کرده‌اند تولید شوند. پوست، اپی‌تلیال مخاطی و اندام‌های پارانشیمی دارای تعداد زیادی مویرگ لنفی هستند که لنف را از این نواحی به گره‌های لنفی ناحیه‌ای درناژ می‌کنند. برخی از آنتی‌ژن‌ها توسط APCها (عمدتاً سلول‌های دندریتیک) در لنف منتقل می‌شوند، که آنتی‌ژن را به دام انداخته وارد عروق لنفی می‌شوند و سایر آنتی‌ژن‌ها ممکن است به شکل آزاد (جدای از سلول) باشند. بنابراین لنف حاوی نمونه‌ای از تمامی

ذاتی به ویروس ها ضروری می باشند. همچنین PDC ها ممکن است آنتی ژن ها را در خون به دام انداخته و آنها را به طحال منتقل کنند.

- DC های مشتق از منوسیت (*moDC*) می توانند تحت شرایط التهابی از منوسیت ها ایجاد شوند. نقش آنها در پاسخ های ایمنی هنوز مشخص نیست.
- سلول های لانگرهانس اپی درم از اولین DC هایی بودند که شناسایی شدند. این سلول ها به ماکروفاژ های ساکن بافت مرتبط بوده و در مراحل اولیه زندگی از پیش ساز هایی در کیسه زرده یا کبد جنینی تکامل می یابند و در پوست قرار می گیرند. عملکرد آنها احتمالاً مشابه با cDC2 است.

سلول های دندریتیک که در اپی تلیوم و بافت ها مستقر هستند آنتی ژن های پروتئینی را به دام می اندازند. cDC های ساکن بافت پذیرنده های غشایی بسیاری مانند لکیتین های نوع C را بیان می کنند که به میکروب ها متصل می شوند. سلول های دندریتیک از این پذیرنده برای برداشت و اندوسیتوز میکروب ها یا پروتئین های میکروبی استفاده می کنند و پروتئین های بلع شده را به پپتید هایی پردازش می کنند که قادر به اتصال به مولکول های MHC هستند. علاوه بر اندوسیتوز وابسته به پذیرنده و فاگوسیتوز، سلول های دندریتیک می توانند آنتی ژن را به وسیله پینوسیتوز بلع کنند، فرآیندهایی که نیاز به پذیرنده های شناسایی اختصاصی ندارند اما هر آنچه را که در فاز مایع اطراف سلول های دندریتیک وجود دارد، برداشت می نمایند.

سلول های دندریتیک همزمان با به دام انداختن آنتی ژن، توسط محصولات میکروبی فعال می شوند تا به APC هایی که آنتی ژن های برداشت شده را به گره های لنفی درناژ کننده منتقل می کنند بلوغ یابند (شکل ۴-۶). در همین زمان که آنتی ژن های میکروبی برداشت می شوند، محصولات میکروبی (مانند الگوهای مولکولی همراه با پاتوژن [PAMP ها])، به صورتی متفاوت از آنتی ژن های پروتئینی که توسط سلول های T شناسایی می شوند، توسط پذیرنده های شبه Toll و سایر پذیرنده های شناساگر الگوی ذاتی در سلول های دندریتیک و سایر سلول ها شناسایی می شوند که باعث ایجاد پاسخ های ایمنی ذاتی می گردند

توسط DC های گردشی برداشته شده و به طحال منتقل شوند.

DC ها سلول هایی هستند که به بهترین نحو قادر به بدام انداختن و انتقال آنتی ژن ها برای عرضه به سلول های T بکر می باشند. DC ها در فصل ۲ معرفی شدند، اعمال این سلول ها به عنوان نگهبانان ساکن بافت که می توانند میکروب ها را شناسایی کنند و واکنش های ایمنی ذاتی را آغاز کنند در فصل ۴ شرح داده شده است. در اینجا نقش این سلول ها در عرضه آنتی ژن به لنفوسیت های T شرح داده می شود.

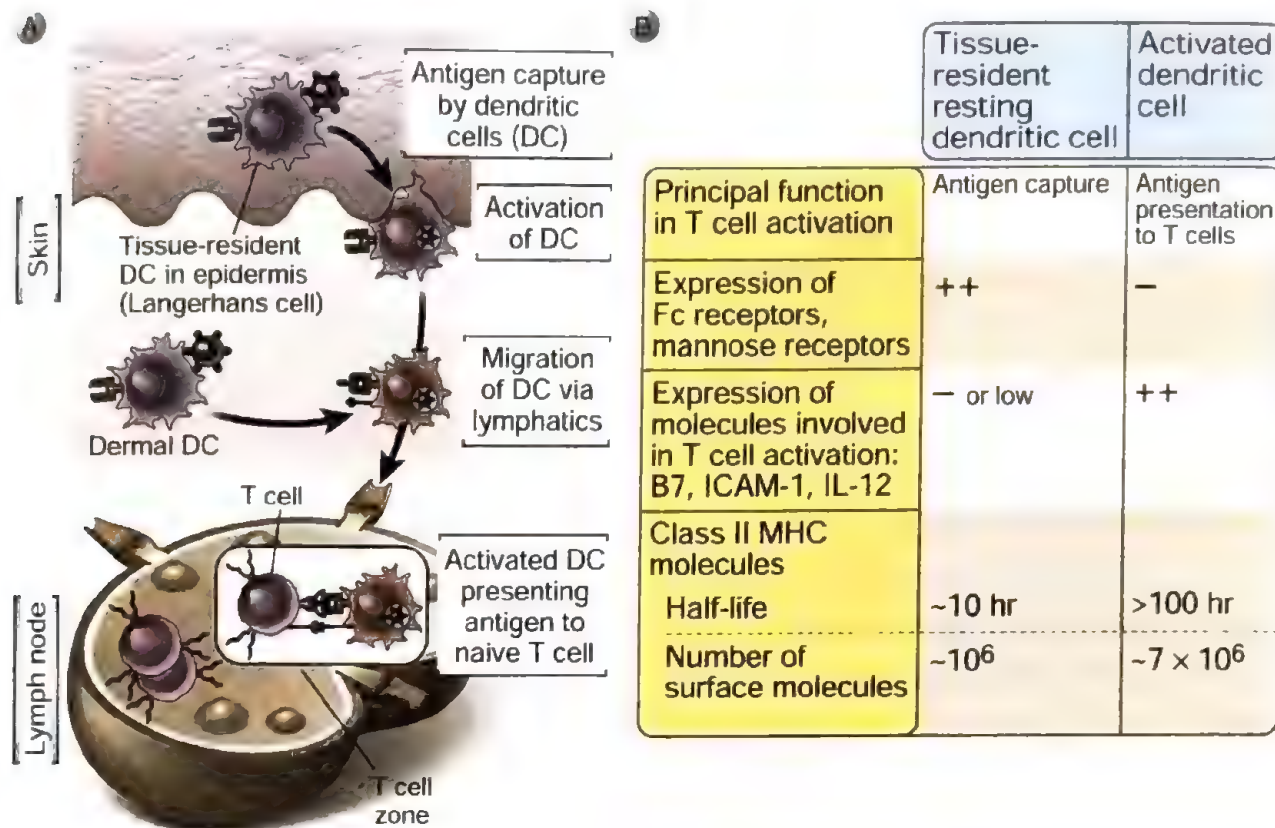
DC ها بر اساس فنوتیپ و عملکرد به چندین زیر مجموعه تقسیم می شوند.

- DC های معمولی (*conventional* یا *Classical*) (*cDCs*) در اکثر اپی تلیال ها که با محیط بیرونی در ارتباط هستند مانند پوست و مجاری روده ای و تنفسی، و در بافت ها و در اندام های لنفاوی فراوان هستند. این سلول ها زیر مجموعه ای از DC ها هستند که آنتی ژن ها را به دام انداخته و آنها را به اندام های لنفاوی ثانویه انتقال می دهند، بنابراین در عرضه آنتی ژن به سلول های $T CD4^+$ و $T CD8^+$ نقش دارند. DC های معمولی به دو گروه تقسیم می شوند:

○ *cDC* های نوع ۱ (*cDC1*) مخصوصاً در انتقال آنتی ژن های بلعیده شده از وزیکول ها به درون سیتوزول کارآمد هستند. همان طور که بعداً شرح خواهیم داد، این فرآیند یک مرحله اساسی در روند عرضه متقاطع (*cross-presentation*) است که در آن آنتی ژن های بلعیده شده توسط مولکول های MHC کلاس یک به سلول های $T CD8^+$ عرضه می شوند.

○ DC ها نوع ۲ (*cDC2*). زیر مجموعه اصلی DC هستند که آنتی ژن های به دام انداخته شده را به سلول های $T CD4^+$ عرضه می کنند. بنابراین این DC ها مهم ترین زیر مجموعه در آغاز پاسخ های این سلول های T هستند.

- DC های پلاسما سیتوئید (*pDC*) منبع اصلی اینترفرون نوع I در بدن هستند و از این رو برای پاسخ های ایمنی



شکل ۴-۶. نقش سلول‌های دندریتیک در به دام انداختن و عرضه آنتی ژن. A. سلول‌های دندریتیک نابالغ (DCs) در پوست (سلول‌های لانگرهانس) یا درم (سلول‌های دندریتیک درم) آنتی ژن‌های وارد شده از راه اپیدرم را به دام انداخته و آنها را به گره‌های لنفی ناحیه‌ای منتقل می‌کنند. در طول این مهاجرت سلول‌های دندریتیک بالغ شده و به APCهای کارا تبدیل می‌شوند. B. جدول برخی تغییرات حاصل شده در طول بلوغ سلول‌های دندریتیک را که در عملکرد این سلول‌ها مهم هستند خلاصه کرده است. نیمه عمر (Half life) برآورد مدت بیان مولکول‌ها بر روی سلول‌ها است. تعداد مولکول‌های سطحی در هر سلول بیان کننده MHC کلاس II می‌باشد.

ICAM-1: Intercellular adhesion molecule 1, IL-12: Interleukin-12, MHC: major histocompatibility complex

CCR7 را بارز می‌کنند و به همین دلیل است که این سلول‌ها در مناطق مشابهی در گره‌های لنفی قرار می‌گیرند، که سلول‌های دندریتیک حمل‌کننده آنتی ژن تجمع پیدا کرده‌اند (فصل ۳ را ببینید)، هر چند مسیر آنها به گره لنفاوی از طریق خون است. تجمع موضعی سلول‌های دندریتیک حمل‌کننده آنتی ژن و سلول‌های T بکر شانس سلول‌های T دارای پذیرنده آنتی ژنی را برای یافتن آنتی ژن به حداکثر می‌رساند. فعال شدن سلول‌های دندریتیک، آنها را از سلول‌هایی که عملکرد آنها برداشت آنتی ژن است به سلول‌هایی که قادر به عرضه آنتی ژن به سلول‌های T بکر و فعال کردن لنفوسیت‌ها هستند تبدیل می‌کند. سلول‌های دندریتیک فعال شده مقادیر زیادی از مولکول‌های MHC

(فصل ۴ را ببینید). سلول‌های دندریتیک توسط این سیگنال‌ها و سایتوکاین‌هایی مانند فاکتور نکروز دهنده تومور (TNF) که در پاسخ به میکروب‌ها تولید می‌شوند، فعال می‌گردند. سلول‌های دندریتیک فعال شده (سلول‌های دندریتیک بالغ نیز نامیده می‌شوند) چسبندگی خود را به اپیتلیال یا بافت‌ها از دست داده و شروع به بروز پذیرنده کموکاینی به نام CCR7 می‌کنند که برای دو کموکاین CCL19 و CCL21 تولید شده در عروق لنفی و در ناحیه سلول T گره‌های لنفی اختصاصی است. این کموکاین‌ها سلول‌های دندریتیک حمل‌کننده آنتی ژن‌های میکروبی را به لنفاتیک‌های درناژ کننده و سرانجام به نواحی سلول T گره‌های لنفی ناحیه‌ای جذب می‌کنند. سلول‌های T بکر نیز

از طریق سازگاری آنا تومیک دیگری با عملکرد مشابه تقویت می شود. سطوح مخاطی سیستم های تنفسی و معدی - روده ای علاوه بر درناژ شدن توسط مویرگ های لنفی دارای مجموعه های تخصص یافته ای از بافت های لنفاوی ثانویه هستند که می توانند مستقیماً از محتوای لومینال این اندام ها برای بررسی حضور مواد آنتی ژنی نمونه برداری کنند. مشخص ترین این اندام های لنفاوی مخاطی پلاک های پیر درایلنوم و لوزه های حلقی هستند (فصل ۱۴ را ببینید). جریان خون توسط APC های طحال جهت بررسی هرگونه آنتی ژنی که وارد خون شده است بررسی می شود. این آنتی ژن ها ممکن است مستقیماً از بافت ها یا از طریق لنف مجرای توراسیک وارد خون شده باشند.

به دلیل چند خصوصیت سلول های دندریتیک مؤثرترین APC ها جهت آغاز پاسخ های اولیه در سلول های T هستند.

- سلول های دندریتیک از نظر راهبردی در مکان های عمومی ورود میکروب ها و آنتی ژن های بیگانه (در اپی تلیوم) و نیز در بافت هایی قرار دارند که ممکن است میکروب ها در آنجا تجمع یابند.
- سلول های دندریتیک پذیرنده هایی را بارز می کنند که به آنها توانایی به دام انداختن و پاسخ دهی به میکروب ها را می دهند.
- DC های فعال در پاسخ به کموکاین ها به صورت انتخابی از اپی تلیوم و بافت ها از طریق لنفاتیک ها ترجیحاً به نواحی سلول T در گره های لنفی مهاجرت می کنند و لنفوسیت های T بکر نیز در این نواحی گردش می کنند.
- سلول های دندریتیک بالغ مقادیر بالایی از مجموعه پپتید - MHC، کمک محرک ها و سایتوکاین ها را بروز می دهند که همگی برای فعال کردن لنفوسیت های T بکر مورد نیاز هستند.
- DC های تخصص یافته (cDC1) می توانند پروتئین های فرو برده شده را از فاگوزوم ها به سیتوزول منتقل کنند و از این رو در عرضه متقاطع آنتی ژن ها به سلول های $CD8^+$ T کارآمد هستند. همان طور که بعداً خواهیم دید، این فرآیند برای آغاز پاسخ های $CD8^+$ T علیه بسیاری از ویروس ها و تومورها ضروری می باشد.

همراه پپتیدهای متصل شده و کمک محرک های مورد نیاز برای فعال کردن سلول T را بیان می کنند. بنابراین، زمانی که این سلول ها به گره های لنفی می رسند، به APC های قوی با توانایی فعال کردن لنفوسیت های T تبدیل شده اند. سلول های T بکر که در گره های لنفی گردش می کنند با این APC ها مواجه شده و سلول های T که برای کمپلکس پپتید - MHC نمایش داده شده اختصاصی هستند فعال می شوند. این مرحله اولین مرحله در القاء پاسخ های سلول T علیه آنتی ژن های پروتئینی است.

در غیاب عفونت یا التهاب، سلول های دندریتیک معمولی آنتی ژن های بافتی را برداشت کرده و به گره های لنفی درناژ کننده مهاجرت می کنند اما سایتوکاین ها و مولکول های غشایی را که برای القای پاسخ های ایمنی مؤثر لازم است تولید نمی کنند. عملکرد این سلول های دندریتیک ممکن است عرضه آنتی ژن های خودی به سلول های T خودواکنشگر باشد و بنابراین باعث غیرفعال شدن یا مرگ سلول های T یا تولید سلول های T تنظیمی می شوند. این مکانیسم ها نقش مهمی را در حفظ تحمل به خود و جلوگیری از خودایمنی دارند (فصل ۱۵ را ببینید).

آنتی ژن ها به صورت محلول نیز به اندام های لنفاوی منتقل می شوند. سلول های دندریتیک مقیم در گره های لنفی و طحال ممکن است به ترتیب آنتی ژن های لنفی و خونی را برداشت نمایند و همچنین توسط محصولات میکروبی بالغ شوند. زمانی که لنف از طریق یک رگ لنفی آوران وارد گره لنفی می شود به سینوس زیرکپسولی تخلیه می شود و مقداری از لنف وارد مجاری سلول رتیکولار فیبروبلاستی (FRC) می شود که از سینوس منشأ گرفته و از کور تکس می گذرد (فصل ۲ را ببینید). در داخل مجاری، آنتی ژن های با وزن مولکولی پائین می توانند توسط سلول های دندریتیک که سطوح بیرونی مجاری را پوشانیده اند و DC هایی که زوائد آنها بین سلول های رتیکولار فیبروبلاستی تنیده شده است برداشت شوند. سایر آنتی ژن ها در سینوس زیرکپسولی توسط ماکروفاژها برداشت شده و به فولیکول ها منتقل می شوند و این آنتی ژن ها به سلول های B مقیم عرضه می گردند. سلول های B موجود در گره ها نیز می توانند آنتی ژن های محلول را شناسایی کرده و بلع نمایند. جمع آوری و تغلیظ آنتی ژن های بیگانه در گره های لنفی

ممکن است توسط CTL های $CD8^+$ شناسایی شوند زیرا برخی از این میکروب‌ها یا آنتی‌ژن‌های آنها ممکن است از وزیکول‌های فاگوسیتیک به درون سیتوزول فرار کنند.

سایر سلول‌هایی که مولکول‌های MHC کلاس II را بروز می‌دهند و می‌توانند آنتی‌ژن‌ها را به سلول‌های T عرضه کنند شامل سلول‌های اندوتلیال و بعضی از سلول‌های اپی‌تلیال می‌باشند. سلول‌های اندوتلیال عروقی ممکن است آنتی‌ژن‌ها را به سلول‌های T خون که متصل به دیواره‌های رگ هستند، عرضه کنند، اما نقش این فرآیند در واکنش‌های ایمنی سلولی نامشخص است. سلول‌های اندوتلیال موجود در بافت‌های پیوندی نیز اهداف سلول‌های T واکنش‌دهنده با آنتی‌ژن‌های پیوندی هستند (فصل ۱۷ را ببینید). سلول‌های اپی‌تلیال و مزانشیمی مختلف نیز در پاسخ به $IFN-\gamma$ مولکول‌های MHC کلاس II را بروز می‌دهند. اهمیت فیزیولوژیک عرضه آنتی‌ژن به وسیله این جمعیت‌های سلولی مشخص نیست، زیرا اغلب آنها کمک محرک‌ها را بیان نمی‌کنند و در پردازش پروتئین‌ها به پپتیدهای باندشونده به MHC ناکارآمد هستند و به نظر نمی‌رسد که در اکثر پاسخ‌های سلول T نقش مهمی داشته باشند. سلول‌های اپی‌تلیال تیموسی به طور ذاتی مولکول‌های MHC را بارز می‌کنند و نقش ویژه‌ای در عرضه کمپلکس‌های پپتید- MHC به سلول‌های T در حال بلوغ در تیموس، به عنوان بخشی از فرآیندهای گزینش (selection process) که گنجینه ویژگی‌های سلول T را شکل می‌دهند ایفا می‌کنند (فصل ۸ را ببینید).

هم‌اکنون که در رابطه با اعمال APC ها، برداشت آنتی‌ژن‌ها از محیط و انتقال آن به اندام‌های لنفوی توضیح داده شد، به مکانیسم عرضه آنتی‌ژن و خصوصاً نقش مولکول‌های MHC در این فرآیند می‌پردازیم.

کمپلکس سازگاری نسجی اصلی (MHC)

کشف نقش MHC در شناسایی آنتی‌ژن توسط سلول‌های $CD4^+$ و $CD8^+$ T بنیانی برای درک کنونی ما از فعال شدن و عملکرد لنفوسیت‌ها بوده است. کشف MHC از مطالعات روی پیوند بافت در موش حاصل شد، قبل از آنکه ساختار و عملکرد مولکول‌های MHC روشن شود.

اعمال سایر سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن

گرچه سلول‌های دندریتیک یک نقش حیاتی در آغاز پاسخ‌های اولیه سلول T دارند سایر انواع سلول‌ها نیز در جایگاه‌های مختلف APC های با اهمیتی هستند (شکل ۲-۶ و جدول ۲-۶ را ببینید).

در پاسخ‌های ایمنی سلولی ماکروفاژها آنتی‌ژن‌های میکروب‌های فاگوسیتوز شده را به سلول‌های T مجری ارائه می‌دهند و آنها از طریق فعال‌نمودن ماکروفاژها به منظور کشتن میکروب‌ها پاسخ می‌دهند. این فرآیند واکنش اصلی ایمنی با واسطه سلول است (فصل ۱۰ را ببینید). منوسیت‌های در حال گردش می‌توانند به جایگاه‌های عفونت و التهاب مهاجرت کنند و در آنجا به ماکروفاژها تمایز پیدا کنند و میکروب‌ها را فاگوسیتوز می‌کنند که مقدمه‌ای برای تخریب آنها می‌باشد. ماکروفاژهای ساکن بافت نیز اعمال مشابهی را انجام می‌دهند. سلول‌های $CD4^+$ T آنتی‌ژن‌های میکروبی ارائه شده توسط ماکروفاژها را شناسایی کرده و سیگنال‌هایی را فراهم می‌کنند که فعالیت میکروب‌کشی این ماکروفاژها را افزایش می‌دهد. نیاز به شناسایی اختصاصی آنتی‌ژن به این معنی است که سلول‌های T فقط ماکروفاژهای حاوی میکروبی را که منبع آنتی‌ژن می‌باشند فعال می‌کنند.

در پاسخ‌های ایمنی هومورال، لنفوسیت‌های B آنتی‌ژن‌های پروتئینی را به داخل فرو برده (internalize) و پپتیدهای پردازش شده مشتق از این پروتئین‌ها را به سلول‌های T یاریگر ارائه می‌کنند. عمل سلول B در عرضه آنتی‌ژن، برای تولید آنتی‌بادی با واسطه سلول T یاریگر و حفظ اختصاصیت در پاسخ‌های ایمنی هومورال ضروری است (فصل ۱۲ را ببینید).

تمام سلول‌های هسته‌دار قادرند پپتیدهای مشتق شده از آنتی‌ژن‌های پروتئینی سیتوزولی را به CTL های $CD8^+$ عرضه نمایند. تمام سلول‌های هسته‌دار به عفونت‌های ویروسی و موتاسیون‌های ایجادکننده سرطان حساس هستند. بنابراین اهمیت دارد که سیستم ایمنی قادر به تشخیص آنتی‌ژن‌های سیتوزولی مانند آنتی‌ژن‌های ویروسی و پروتئین‌های موتاسیون‌یافته در هر نوع سلول باشد. CTL های $CD8^+$ جمعیت سلولی هستند که این آنتی‌ژن‌ها را شناسایی کرده و سلولی را که آنتی‌ژن در آن تولید شده است از بین می‌برند. میکروب‌های فاگوسیت شده نیز

کشف MHC

MHC موش (کمپلکس H-2)

از روزهای اول بعد از پیوند بافت مشخص شده بود که پیوند بافت هایی مانند پوست در حیوانات غیرهمسان رد می شود، در حالی که همان گرافت بین دوقلوهای همسان پذیرفته می شود. این نتایج نشان داد که رد پیوند یک فرآیند مشخص ژنتیکی می باشد. اوایل قرن ۲۰، موش های نژاد خالص (inbred) از طریق جفت گیری مکرر بین موش های یک نسل ایجاد شدند. موش های خالص در هر لوکوس ژنتیکی کاملاً هموزیگوت هستند (برای مثال آنها دو کپی از آلل های یکسان هر ژن را بیان می کنند یکی از هر والد)، و هر یک از موش های نژاد خالص از لحاظ ژنتیکی با سایر موش های هم نژاد، هم ژن (Syngenic) یا مشابه است (یعنی تمام آنها آلل های مشابهی را بیان می کنند). نژادهای مختلف ممکن است آلل های متفاوتی را بروز دهند و گفته می شود که نسبت به همدیگر آلوژن هستند. در دهه ۱۹۴۰، George Snell و همکارانش زیرمجموعه هایی از موش های نژاد خالص به نام موش های کانژنیک (Congenic) تولید کردند که در تمام لوکوس ها به جز کروموزوم ۱۷ مشابه بودند. این اختلاف این امکان را فراهم کرد تا نژاد کانژنیک با یک آلل خاص روی کروموزوم ۱۷، پیوند را از نژاد دیگری که آلل متفاوتی در این لوکوس دارد رد کند، اما در غیر این صورت از نظر ژنتیکی یکسان بودند. از آنجایی که این جایگاه آلی سازی پیوندهای بافت را در بین نژادهای مختلف تعیین می کند، به این ناحیه لوکوس سازگاری نسجی اصلی (histo, tissue) گفته می شود. لوکوس خاصی که در موش شناسایی شد به یک ژن کدکننده آنتی ژن گروه خونی تحت عنوان آنتی ژن II مربوط بود و بنابراین این منطقه را سازگاری نسجی ۲ (histocompatibility-2) یا به طور ساده تر H-2 نامیدند. در ابتدا این طور به نظر می رسید که این لوکوس دارای یک ژن منفرد است که سازگاری نسجی را کنترل می کند. اما رویدادهای نو ترکیبی اتفاقی که در جریان آمیزش بین نژادهای مختلف در داخل لوکوس H-2 به وقوع پیوست حاکی از این بود که در واقع لوکوس H-2 از چندین ژن مختلف اما کاملاً نزدیک به هم تشکیل شده است که بسیاری از آنها در رد پیوند شرکت دارند. ناحیه ژنی که از چند ژن نزدیک به هم تشکیل شده و رد پیوند را کنترل می کرد MHC یا کمپلکس

سازگاری نسجی اصلی خوانده شد. گرچه در زمان آزمایش های ابتدایی مشخص نشده بود، رد پیوند تا حد زیادی یک فرآیند وابسته به سلول T است (فصل ۱۷ را ببینید) و بنابراین تعجب آور نیست که اگر رابطه ای بین ژن های کدکننده MHC که مولکول های MHC باندشونده به پپتیدی که سلول های T آن را شناسایی می کنند و رد پیوند وجود داشته باشد.

MHC انسان (لوکوس HLA)

(Human leukocyte antigen locus)

MHC انسان با جستجوی مولکول های سطح سلول یک فرد که به عنوان پیگانه توسط فرد دیگر شناخته می شود کشف شد. این کار زمانی سهولت یافت که کشف شد که کسانی انتقال خون های متعدد داشته اند و بیمارانی که پیوند کلیه دریافت کرده بودند دارای آنتی بادی هایی هستند که سلول های خونی یا کلیه دهندگان را شناسایی می کنند. همچنین زنان چندزا آنتی بادی های در گردش داشتند که سلول های پدری را شناسایی می کرد. پروتئین هایی که توسط این آنتی بادی ها شناسایی شدند آنتی ژن های لکوسیت انسانی (human leukocyte antigens) (HLA) نامیده شدند (لکوسیت، زیرا آنتی بادی ها با اتصال به لکوسیت های افراد دیگر آزمایش شدند و آنتی ژن به دلیل این که مولکول ها توسط آنتی بادی ها شناسایی می شدند). آنالیزهای بعدی نشان داد که همانند موش توارث ژن های (الل های HLA) کد کننده آنتی ژن های خاص HLA تعیین کننده اصلی پذیرش یا رد پیوند است (فصل ۱۷ را ببینید). مطالعات بیوشیمیایی نتایج رضایت بخشی را فراهم آورد که پروتئین های کد شده در لوکوس H-2 موش و پروتئین های HLA شناخته شده در انسان دارای ساختارهای پایه ای مشابهی هستند. حاصل این نتایج این بود که ژن های تعیین کننده سرنوشت بافت های پیوند شده در تمامی گونه های پستانداران وجود دارند و با ژن های H-2 که ابتدا در موش ها مشخص شده بود همولوگ هستند. این ژن ها ژن های MHC نامیده شدند. سایر ژن های پلی مورفیکی که با درجات کمتر با رد پیوند در ارتباط هستند ژن های سازگاری نسجی فرعی (minor) نامیده می شوند. ما به آنها در فصل ۱۷ هنگام بحث درباره ایمنولوژی پیوند باز خواهیم گشت.

ژن‌های پاسخ ایمنی

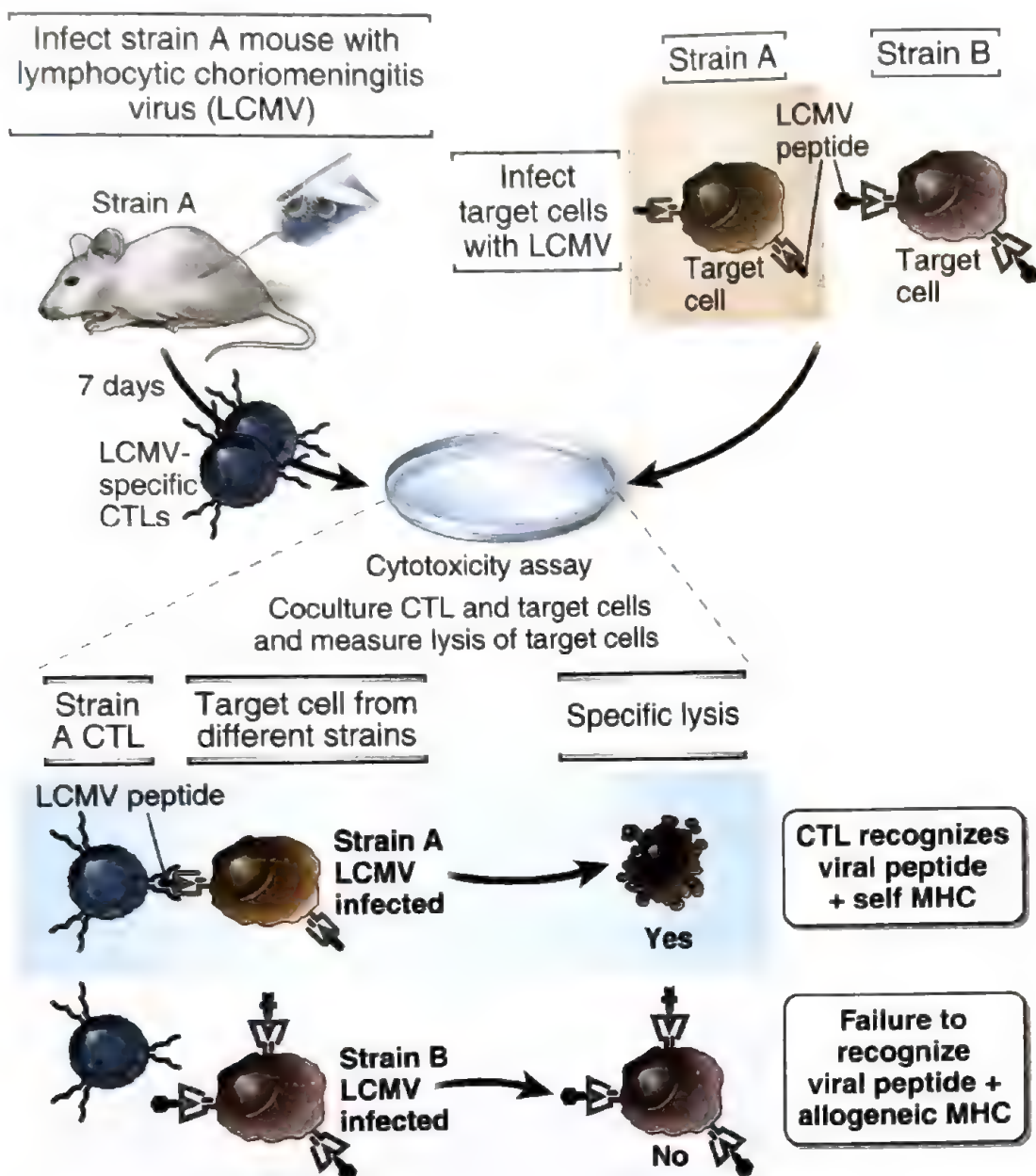
حدود ۲۰ سال پس از کشف MHC، تنها نقش شناخته شده آن در رد پیوند بود. این مسئله برای ایمونولوژیست‌ها یک معما به شمار می‌رفت، چراکه پیوند یک پدیده طبیعی نیست و اگر تنها عمل این ژن‌ها تحریک رد پیوندهای بافتی بیگانه باشد، هیچ علت آشکاری برای حفظ این مجموعه از ژن‌ها در جریان تکامل وجود نداشت. در دهه‌های ۱۹۶۰ و ۱۹۷۰ مشخص شد که ژن‌های MHC در همهٔ پاسخ‌های ایمنی نسبت به آنتی‌ژن‌های پروتئینی نقش اساسی دارند. Baruj Benacerraf، Hugh McDavitt و همکارانشان دریافتند که نژادهای خالص یک گونه خاص (خوکچه هندی یا موش) در توانایی ساخت آنتی‌بادی علیه پلی‌پپتیدهای ساده مصنوعی با هم تفاوت دارند و این پاسخ‌دهی به صورت صفت مندلی غالب به ارث می‌رسد. این ژن‌ها را ژن‌های پاسخ ایمنی (immune response [Ir] genes) نامیدند که در ناحیهٔ MHC قرار داشتند. امروزه ما می‌دانیم که ژن‌های Ir در واقع، همان ژن‌های MHC کلاس II هستند و مولکول‌های MHC کلاس II را کد می‌کنند که در توانایی اتصال و عرضهٔ پپتیدهای مشتق شده از آنتی‌ژن‌های پروتئینی مختلف، تفاوت دارند. نژادهای پاسخ‌دهنده (responder) که می‌توانند پاسخ‌های ایمنی علیه یک آنتی‌ژن پلی‌پپتیدی خاص را سازماندهی کنند، آلل‌هایی از MHC را به ارث می‌برند که محصولات آنها به چنین پپتیدهای مشتق شده از آنتی‌ژن‌ها متصل شده و کمپلکس‌های پپتید - MHC را تولید می‌نمایند که به وسیلهٔ سلول‌های T یاریگر شناسایی می‌شوند. سپس این سلول‌های T به تولید آنتی‌بادی توسط سلول‌های B کمک می‌کنند. نژادهای بی‌پاسخ (nonresponder) مولکول‌هایی از MHC را بروز می‌دهند که قادر به اتصال به پپتیدهای مشتق از آنتی‌ژن‌های پلی‌پپتیدی نمی‌باشند و در نتیجه در این نژادها سلول‌های T یاریگر یا آنتی‌بادی‌های اختصاصی برای آنتی‌ژن تولید نمی‌شوند. همچنین بعدها مشخص شد که بسیاری از بیماری‌های خودایمن با به ارث رسیدن آلل‌های خاصی از MHC در ارتباط بوده‌اند و این ژن‌ها را در کانون مکانیسم‌های کنترل‌کننده پاسخ‌های ایمنی قرار داد. چنین مطالعاتی انگیزه لازم را برای آنالیز جزئیات ژن‌ها و پروتئین‌های MHC فراهم آوردند.

پدیدهٔ محدودیت MHC

دلایل درگیر بودن MHC در شناسایی آنتی‌ژن توسط سلول‌های T از مطالعاتی حاصل شد که توسط Rolf Zinkernagel و Peter Doherty انجام شد و محدودیت به MHC را ثابت کردند. در مطالعه کلاسیک آنها در سال ۱۹۷۴، این محققان شناسایی سلول‌های آلوده به ویروس را توسط CTL‌های اختصاصی ویروس در موش‌های خالص نشان دادند. اگر موش با یک ویروس آلوده شود، سلول‌های $CD8^+$ T اختصاصی ویروس در حیوان فعال می‌شود و به CTL‌ها تمایز می‌یابند. هنگامی که عملکرد این CTL‌ها در *in vitro* بررسی شود، این سلول‌ها تنها زمانی سلول‌های آلوده به ویروس را شناسایی کرده و می‌کشند که سلول‌های آلوده مولکول‌های MHC I را بارز می‌کنند که در حیوانی که CTL‌های آن برداشت شده است بارز می‌شود (شکل ۵-۶). بنابراین سلول‌های T نه تنها باید برای آنتی‌ژن اختصاصی باشند بلکه برای مولکول‌های MHC نیز اختصاصی هستند، و شناسایی آنتی‌ژن توسط سلول T محدود به مولکول‌های MHC می‌باشد. مطالعات دیگر نشان دادند که شناسایی آنتی‌ژن توسط CTL‌های $CD8^+$ محدود به مولکول‌های MHC کلاس I، و پاسخ‌های لنفوسیت‌های T یاریگر $CD4^+$ به آنتی‌ژن‌ها، محدود به مولکول‌های MHC کلاس II است. ما بحث MHC را با توضیح دادن خصوصیات ژن‌ها و پروتئین‌ها ادامه خواهیم داد و نهایتاً با تشریح چگونگی اتصال و عرضه آنتی‌ژن‌ها توسط این پروتئین‌ها به اتمام خواهیم رساند.

ژن‌های MHC

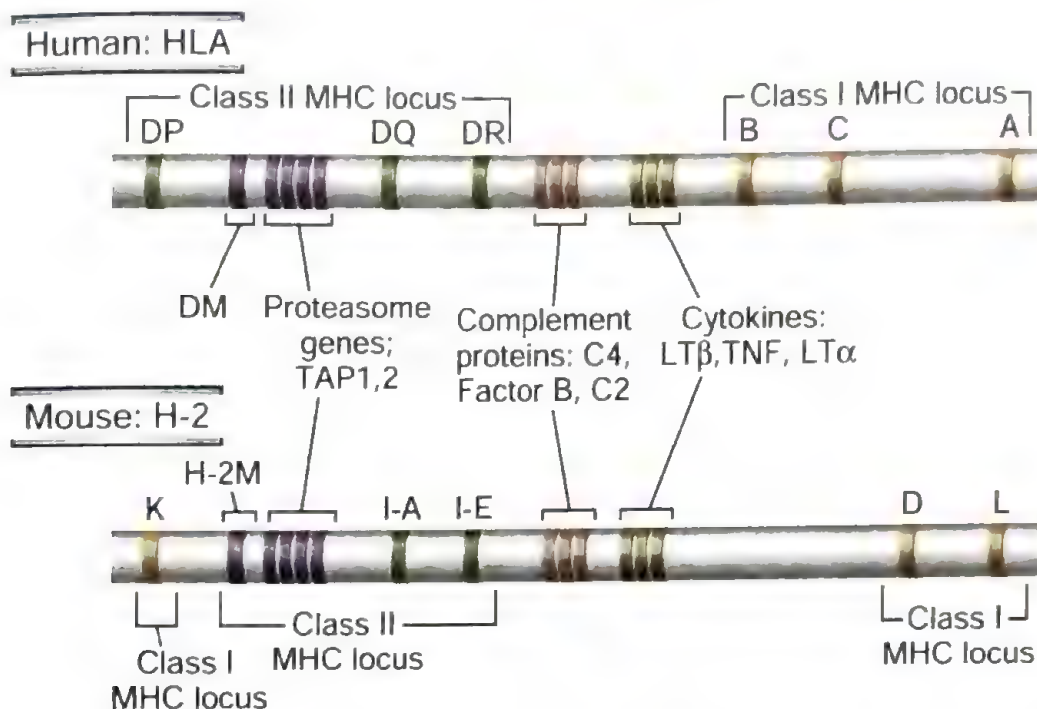
لوکوس MHC دارای دو نوع از ژن‌های پلی‌مورف MHC است، ژن‌های MHC کلاس I و کلاس II، که دو گروه از پروتئین‌های همولوگ اما از لحاظ ساختاری متفاوت را کد می‌کنند، و همچنین لوکوس MHC دارای سایر ژن‌های غیر پلی‌مورف است که محصولاتشان در عرضه آنتی‌ژن دخالت دارند (شکل ۶-۶). به تغییرات ژنی در بین افراد یک جمعیت ناخالص (outbred) پلی‌مورفیسم گفته می‌شود. مولکول‌های MHC کلاس I و II پلی‌مورف مولکول‌هایی هستند که عملکرد آنها نمایش آنتی‌ژن‌های پپتیدی جهت شناسایی به ترتیب توسط سلول‌های



شکل ۵-۶. اثبات تجربی پدیده محدودیت لنفوسیت های T به کمپلکس سازگاری نسجی اصلی (MHC). لنفوسیت های T کشنده (CTL) اختصاصی ویروس از موش نژاد A آلوده به ویروس، فقط سلول های هدف هم ژن (syngeneic) آلوده شده با همان ویروس در نژاد A را می کشد. CTL ها قادر به کشتن اهداف آلوده شده نژاد B (که آلل های متفاوت از نژاد A را بارز می کنند) نیستند. با استفاده از نژادهای موشی کانژنیک که فقط در یک لوکوس MHC کلاس I متفاوت هستند، ثابت شده است که شناسایی آنتی ژن توسط CTL های $CD8^+$ ، محدود به MHC کلاس I خودی می باشد. LCMV: Lymphocytic choriomeningitis virus.

شدند. مولکول های مختلف MHC کلاس II با استفاده از روشی که در آن سلول های T یک فرد توسط سلول های فرد دیگری فعال می شدند شناسایی شدند (به نام واکنش مختلط لنفوسیتی). در حال حاضر، توالی یابی DNA DNA (sequencing) برای تشخیص آلل های مختلف MHC و

$CD4^+$ و $CD8^+$ T می باشد. مولکول های غیر پلی مورف کد شده در ناحیه MHC پپتیدها را برای شناسایی توسط سلول T عرضه نمی کنند. مولکول های مختلف MHC کلاس I انسان در ابتدا با روش های سرولوژیک (اتصال آنتی بادی) تشخیص داده



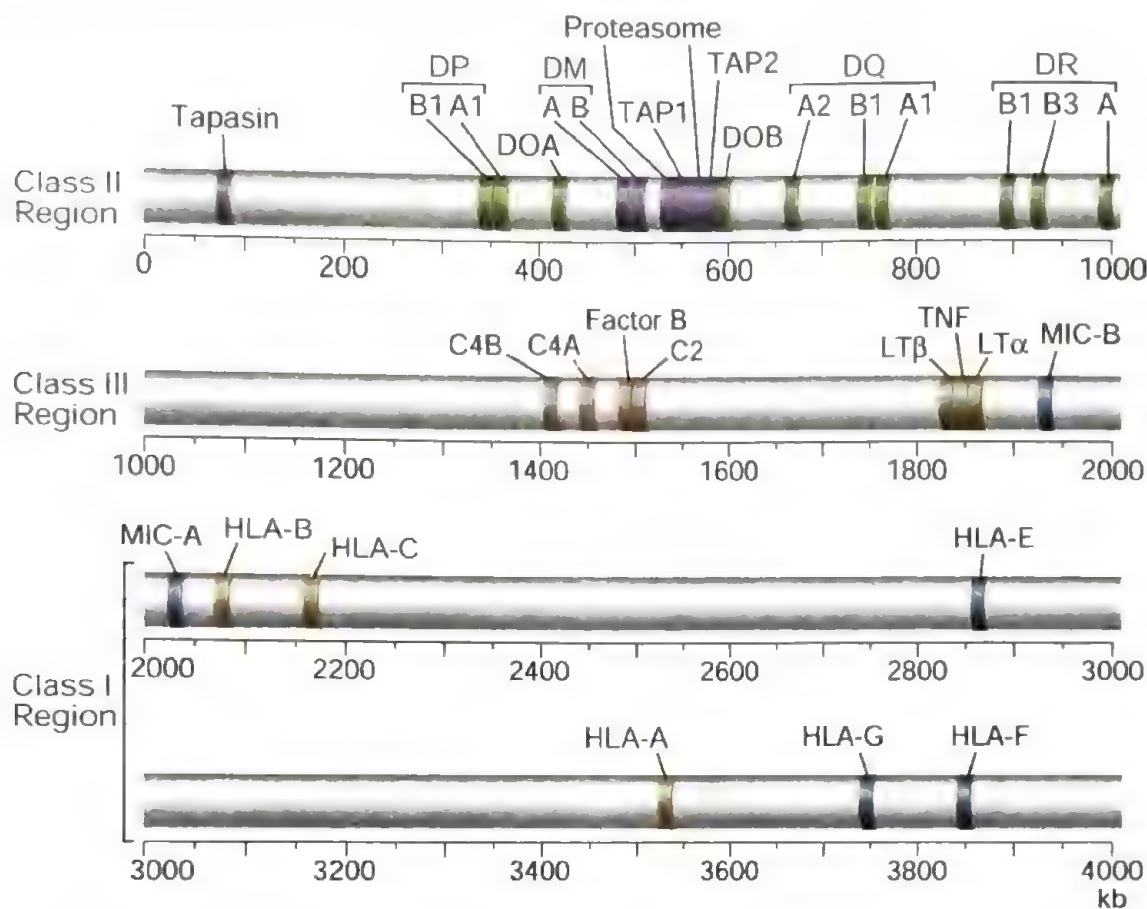
شکل ۶-۶. نقشه‌های شماتیک لوکوس‌های MHC انسان و موش. سازمان اولیه ژن‌ها در لوکوس MHC در انسان و موش مشابه است. تناسب اندازه ژن‌ها و قطعات DNA بینایی رعایت نشده است. لوکوس‌های کلاس II به صورت قطعات منفرد نشان داده شده است اما هر لوکوس از چند ژن تشکیل شده است.

HLA: Human leukocyte antigen, LT: lymphotoxin, TAP: transporter associated with antigen processing, TNF: tumor necrosis factor

میزان بالای پلی‌مورفیسم ملکول‌های MHC به حفاظت جمعیت پستانداران در برابر انواع تقریباً نامحدودی از میکروب‌ها کمک می‌کند و بنابراین مانع از بین رفتن کل جمعیت از عفونت‌های نوظهور می‌گردد. به عبارت دیگر، به دلیل حفظ تعداد زیادی از مولکول‌های مختلف MHC در جمعیت، تقریباً همیشه برخی از افراد وجود خواهند داشت که قادر هستند پپتیدها را از هر میکروبی به سلول‌های T خود عرضه کنند. تکامل آلل‌های MHC جدید یک روند در حال انجام (ongoing) است. این فرآیند از طریق مکانیسمی تحت عنوان تبدیل ژنی (gene conversion) رخ می‌دهد که شامل کپی کردن توالی‌های نوکلئوتیدی از یک آلل به آلل دیگر در طول میوز می‌باشد. فشارهای انتخابی که این روند را تحریک می‌کنند و چنین تعداد وسیع الل‌ها را در جمعیت حفظ کرده‌اند شناسایی نشده‌اند.

ژن‌های MHC در هر فرد به صورت هم‌قدرت (codominant) بارز می‌شوند، به عبارت دیگر برای یک ژن

پروتئین‌های کد شده توسط آنها استفاده می‌گردد. ژن‌های MHC کلاس I و II پلی‌مورف‌ترین ژن‌های موجود در ژنوم پستانداران هستند. نکته قابل توجهی که از مطالعه ژن‌های MHC انسانی به دست آمده است پلی‌مورفیسم غیرقابل پیش‌بینی و بی‌سابقه آنهاست. تخمین زده می‌شود که تعداد کلی آلل‌های HLA با توالی‌های اسید آمینه مختلف در جمعیت بیش از ۱۴,۰۰۰ عدد باشد و بیش از ۳۵۰۰ واریانت از آنها مربوط به لوکوس HLA-B به تنهایی است. تنوع مولکول‌های MHC (که تحت عنوان پلی‌مورفیسم گزارش می‌شود)، ناشی از توارث توالی‌های مجزای DNA است و توسط نو ترکیبی ژنی (که در پذیرنده‌های آنتی‌ژنی وجود دارد، فصل ۸) ایجاد نمی‌شود. به دلیل آنکه فرآورده آلل‌های مختلف MHC به پپتیدهای متفاوتی متصل شده و آنها را عرضه می‌کنند، افراد مختلف در جمعیت ممکن است پپتیدهای متفاوتی را حتی از آنتی‌ژن پروتئینی مشابه عرضه نمایند.



شکل ۶-۷. نقشه MHC انسان. ژن های قرار گرفته در لوکوس MHC انسان نشان داده شده است. علاوه بر ژن های MHC کلاس I و II، HLA-E، HLA-F، و HLA-G و ژن های MIC مولکول های شبه کلاس I را کد می کنند که بسیاری از آنها توسط سلول های NK شناسایی می شوند. ژن های C4، C2 و فاکتور B پروتئین های کمپلمان هستند، تاپاسین، DO، DM، TAP و زیرواحدهای پروتئین های دخیل در پردازش آنتی ژن می باشند و بعداً در این فصل توضیح داده می شوند؛ $LT\alpha$ ، $LT\beta$ و TNF سایتوکاین ها می باشند. بسیاری از سودوزن ها و ژن هایی که نقش آنها در پاسخ های ایمنی مشخص نشده است در مجموعه HLA وجود دارند اما به منظور ساده کردن نقشه نشان داده نشده اند.

HLA: Human leukocyte antigen, LT: lymphotoxin, TAP: transporter associated with antigen processing, TNF: tumor necrosis factor

Crossover در MHC با فراوانی ۴ درصد در هر تقسیم میوز رخ می دهد. نقشه مولکولی MHC انسان در شکل ۶-۷ نشان داده شده است.

سه ژن MHC کلاس I وجود دارد که *HLA-A*، *HLA-B* و *HLA-C* نامیده می شوند و سه کلاس مولکول های MHC کلاس I با اسامی مشابه را کد می کنند. سه لوکوس ژنی *HLA-A*، *HLA-B* و *HLA-C* به نام های *HLA-DR*، *HLA-DQ* و *HLA-DP* وجود دارند. هر کلاس مولکول MHC کلاس II از یک هترودایمر از پلی پپتیدهای α و β تشکیل شده است. لوکوس های *DR*، *DQ* و *DP* هر کدام دارای ژن های جداگانه

MHC مورد نظر، هر فرد ال های به ارث رسیده از هر دو والد را بروز می دهد. این مسأله در هر فرد، تعداد مولکول های MHC در دسترس را برای اتصال به پپتیدها و عرضه به سلول های T به حداکثر می رساند.

لوکوس های MHC انسان و موش

در انسان، MHC روی بازوی کوتاه کروموزوم شماره ۶ قرار دارد و قسمت بزرگی از DNA حدود ۳۵۰۰ کیلوباز (kb) را اشغال می کند. در اصطلاح ژنتیکی کلاسیک لوکوس MHC گستردگی حدود ۴ سانتی مورگان دارد که بدین معنی است که

همانند انسان، در حقیقت در لوکوس‌ها I-A و I-E دو ژن مختلف به نام‌های A و B وجود دارند که زنجیره‌های α و β هر کدام از مولکول‌های MHC کلاس دو را کد می‌کنند.

به مجموع آل‌های MHC موجود در هر کروموزوم یک **هاپلوتایپ** MHC گفته می‌شود. برای مثال، هاپلوتایپ HLA یک فرد می‌تواند به ترتیب HLA-A24, HLA-B35, C3, DRB12, DQB3, DPB1 باشد و ... (استفاده از نام‌گذاری ساده‌تر برای آل‌های HLA). البته تمام افراد هتروزیگوت دارای دو هاپلوتایپ HLA هستند. موش‌های نژاد خالص، هموزیگوت بوده و یک هاپلوتایپ دارند. بنابراین، هاپلوتایپ یک موش $H-2^d$ را به صورت $I^d D^d I^d A^d I^d E^d I^d K^d H-2K^d$ نمایش می‌دهند. ژن‌های MHC شدیداً به هم پیوسته هستند، به طوری که هاپلوتایپ‌ها در هر بلوک ژنی به ارث می‌رسند، و افراد غالباً تمام آل‌های MHC در دو هاپلوتایپ به ارث رسیده از والدین خود را بارز می‌کنند.

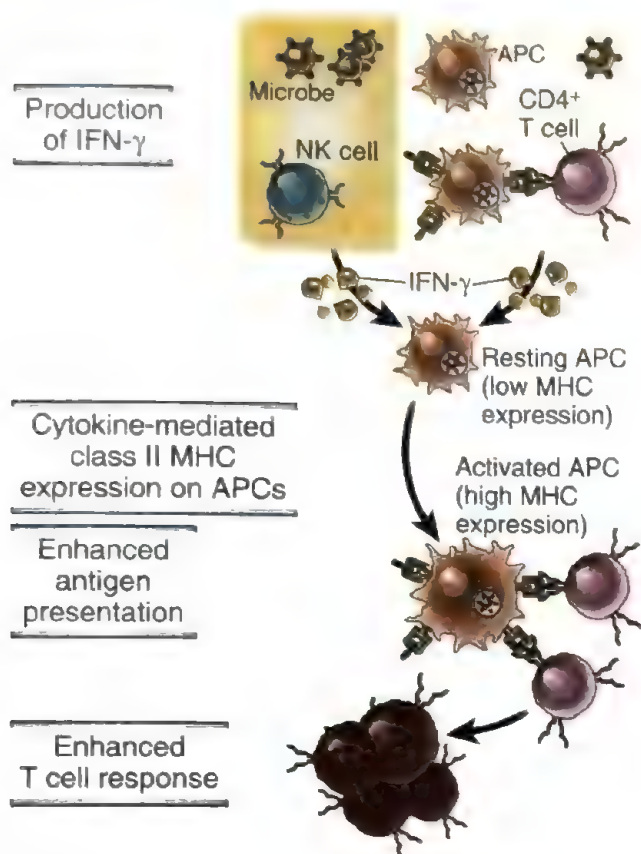
بروز مولکول‌های MHC

از آنجائیکه مولکول‌های MHC جهت عرضه آنتی‌ژنها به لنفوسیت‌های T مورد نیاز هستند، بروز این پروتئین‌ها در یک سلول تعیین می‌کند که آیا سلول‌های T می‌توانند آنتی‌ژن‌های بیگانه (مانند آنتی‌ژن‌های میکروبی) موجود بر سطح این سلول‌ها را شناسایی کنند. چندین ویژگی مهم در بروز مولکول‌های MHC وجود دارند که در ایفای نقش آنها در حفاظت افراد در مقابل گسترش عفونت‌های میکروبی شرکت می‌کنند.

مولکول‌های کلاس I به صورت ذاتی بر روی تمامی سلول‌های هسته‌دار یافت می‌شوند در حالی که مولکول‌های کلاس II به طور طبیعی تنها بر سطح سلول‌های دندریتیک، لنفوسیت‌های B، ماکروفاژها، سلول‌های اپی‌تلیال تیموس و معدودی از انواع سلول‌های دیگر بروز می‌کنند. این الگوی بروز MHC ارتباط نزدیکی با فعالیت‌های محدود به MHC کلاس I و کلاس II در سلول‌های T دارد. همان طور که در ابتدا بحث شد، سلول‌های $CD8^+$ T سلول‌های آلوده شده با میکروب‌های داخل سلولی مثل ویروس‌ها و توهمورهای بارزکننده آنتی‌ژن توموری، و هر سلول هسته‌داری که بتواند

A و B هستند که به ترتیب زنجیره α و β را کد می‌کنند. هر فرد دو ژن HLA-DP (به نام DPA1 و DPB1)، دو ژن HLA-DQ (2, DQA1)، یک ژن HLA-DQ β (DQB1)، یک ژن HLA-DR α (DRA1) و یک یا دو ژن HLA-DR β (5 یا 4 و DRB3 و DRB1) دارد. نام‌گذاری لوکوس HLA پلی‌مرفیسم‌های متعددی را که توسط روش‌های مولکولی و سرولوژیک مشخص شده‌اند دربر می‌گیرد. بنابراین براساس تایپینگ مولکولی مدرن آل‌های فرد ممکن است به صورت HLA-A*0201 نامیده شود که نشان‌دهنده ساب‌تایپ 01 از HLA-A2 است یا HLA-DRB1*0401 نشان‌دهنده ساب‌تایپ 01 از ژن DR4B1 است، و به همین ترتیب.

MHC موش روی کروموزوم شماره ۱۷ واقع است و فضایی به اندازه ۲۰۰۰ کیلوباز از DNA را اشغال می‌کند و سازمان‌یابی آن نیز اندکی با MHC انسان متفاوت است. یکی از ژن‌های کلاس I موش ($H-2K$) در سمت سانترومری ناحیه کلاس II قرار دارد اما سایر ژن‌های کلاس I در سمت تلومری ناحیه کلاس II قرار دارند. ۳ ژن MHC کلاس I در موش به نام‌های $H-2K$, $H-2D$ و $H-2L$ وجود دارند؛ که سه پروتئین متفاوت MHC کلاس I به نام‌های K , D و L را کد می‌کنند. این ژن‌ها همولوگ ژن‌های HLA-A, B, C انسان هستند. آل‌های MHC نژادهای خالص ویژه موش با حروف کوچک نام‌گذاری می‌شوند (مانند a و b) که جهت نام‌گذاری دسته کامل ژن‌های MHC نژاد موشی که در آن برای اولین بار مشخص شده‌اند به کار می‌رود. در زبان متخصصین ژنتیک موش، آل ژن $H-2K$ در نژادی با MHC نوع k , K^k (بخوانید K از k) نامیده می‌شود، در حالی که آل ژن $H-2K$ در یک نژاد با MHC نوع d , K^d خوانده می‌شود (K از d). ترمینولوژی مشابهی برای آل‌های $H-2D$ و $H-2L$ نیز به کار می‌رود. موش‌ها دارای دو لوکوس MHC کلاس II هستند که I-E و I-A نامیده شده و به ترتیب مولکول‌های I-A و I-E را کد می‌کنند. این لوکوس‌ها همان ژن‌های Ir می‌باشند که در ابتدا بحث شد. ژن‌های کلاس II موش مشابه ژن‌های HLA-DP, DQ, و DR در انسان هستند. آل I-A در نژادهای خالصی از موش‌ها که دارای آل‌های D^k و K^k هستند یافت شده و به آن $I-A^k$ گفته می‌شود (بخوانید IA از k). برای آل I-E نیز از واژه‌های مشابهی استفاده می‌شود.



شکل ۸-۶. افزایش بروز مولکول کمپلکس سازگاری نسجی اصلی کلاس II توسط $IFN-\gamma$. $IFN-\gamma$ تولید شده توسط سلول های NK و سایر انواع سلول ها در حین واکنش های ایمنی ذاتی علیه میکروب ها یا توسط سلول های T در حین واکنش های ایمنی آدپتیو، بیان مولکول های MHC کلاس II روی APC های را تحریک نموده و بنابراین فعال شدن سلول های $CD4^+$ T را القاء می کند. $IFN-\gamma$ و سایر اینترفرون های نوع ۱ اثر مشابهی روی بیان مولکول های MHC کلاس I و فعال شدن سلول های $CD8^+$ T دارند. (APC, antigen presenting cell; IFN , interferon; MHC, major histocompatibility complex; NK, natural killer.)

توسط سایتوکاین ها و سایر سیگنال ها تنظیم می شود. $IFN-\gamma$ سایتوکاین اصلی در تحریک بروز مولکول های کلاس II در سلول های عرضه کننده آنتی ژن نظیر سلول های دندریتیک و ماکروفاژها می باشد (شکل ۸-۶ را ببینید). $IFN-\gamma$ ممکن است در جریان واکنش های ایمنی ذاتی از سلول های NK و نیز از سلول های T فعال شده با آنتی ژن در طی پاسخ های ایمنی آدپتیو تولید شود. بنابراین، توانایی $IFN-\gamma$ در افزایش بروز MHC کلاس II مکانیسمی را فراهم می کند که از طریق

یک ویروس را حمل کند یا به یک سرطان تبدیل شود را از بین می برد. بنابراین بروز مولکول های MHC کلاس I بر روی سلول های هسته دار، دقیقاً به این منظور به کار می رود که سیستمی را جهت عرضه آنتی ژن های ویروسی و توموری فراهم کند، به طوری که این آنتی ژن ها می توانند توسط CTL ها شناسایی شده و سلول های تولید کننده آنتی ژن نیز کشته شوند. بر عکس لنفوسیت های T یاریگر $CD4^+$ محدود به کلاس II دارای مجموعه ای از عملکردها هستند که نیازمند عرضه آنتی ژن بوسیله تعداد محدودتری از انواع سلول ها می باشند و به دلایل زیر، مولکول های کلاس II اساساً بر روی این نوع سلول ها بارز می شوند. لنفوسیت های $CD4^+$ T یاریگر تمایز یافته، عمدتاً در جهت فعال کردن (یا کمک کردن) به ماکروفاژها برای حذف میکروب های خارج سلولی فاگوسیت شده عمل می کنند و همچنین سبب فعال شدن لنفوسیت های B برای تولید آنتی بادی در جهت حذف میکروب های خارج سلولی می شوند. به منظور آغاز یک پاسخ ایمنی، سلول های $CD4^+$ T و $CD8^+$ T بکر نیاز به شناسایی آنتی ژن هایی دارند که در اندام های متفاوتی توسط DC ها که هر دو مولکول MHC کلاس I و II را بارز می کنند، به دام افتاده و عرضه می شوند. سلول های اپی تلیال تیموس هر دو مولکول MHC کلاس I و کلاس II را بارز می کنند، و عرضه آنتی ژن توسط این سلول ها در فرآیند گزینش لنفوسیت های T در حال بلوغ اهمیت دارد (فصل ۸).

بروز مولکول های MHC توسط سایتوکاین های تولید شده در طی پاسخ های ایمنی ذاتی و آدپتیو افزایش می یابد. اگرچه مولکول های کلاس I به صورت ذاتی روی سلول های هسته دار بیان می شوند، بیان آنها توسط اینترفرون های $IFN-\alpha$ و $IFN-\beta$ که در ابتدای پاسخ ایمنی ذاتی در مقابل بسیاری از ویروسها (فصل ۴ را ببینید) تولید می شوند، افزایش می یابد. بنابراین پاسخ های ایمنی ذاتی در مقابل ویروس ها موجب افزایش بروز مولکول های MHC به منظور عرضه آنتی ژن های ویروسی به سلول های T ویژه ویروس می گردند. این مورد یکی از مکانیسم هایی است که ایمنی ذاتی از طریق آن سبب تحریک پاسخ های ایمنی آدپتیو می شود. بروز مولکول های MHC کلاس I توسط $IFN-\gamma$ نیز افزایش می یابد.

بروز مولکول های کلاس II نیز در انواع مختلف سلول ها

سلول‌های دندریتیک و لنفوسیت‌های B و عدم توانایی IFN- γ را در القای MHC کلاس II بر روی همگی انواع سلول‌ها نشان می‌دهند.

بروز بسیاری از پروتئین‌های مؤثر در روند پردازش و عرضه آنتی‌ژن به طور هماهنگ تنظیم می‌شود. برای نمونه IFN- γ علاوه بر افزایش دادن نسخه‌برداری ژن‌های کلاس I و II، نسخه‌برداری چندین ژن را که محصولات آنها برای پیوستگی MHC کلاس I و عرضه پپتیدی مورد نیاز هستند، مانند ژن‌های کدکننده انتقال‌دهنده (transporter TAP associated with antigen processing) و برخی از زیرواحدهای پروتازوم‌ها، افزایش می‌دهد، این موضوع بعداً در این فصل بحث خواهد شد.

میزان بروز MHC کلاس II علاوه بر تنظیم در سطح نسخه‌برداری، از طریق سطح تجزیه آن به واسطه یوبیکوئیتینه‌شدن نیز کنترل می‌شود که بعداً در مبحث پردازش آنتی‌ژن شرح داده خواهد شد.

ساختار مولکول‌های MHC

مطالعات بیوشیمیایی مولکول‌های MHC منجر به آشکارشدن ساختارهای کریستالی بخش‌های خارج سلولی مولکول‌های کلاس I و II انسانی شد. متعاقباً بسیاری از مولکول‌های MHC همراه با پپتیدهای متصل، کریستالیزه شده و با جزئیات بررسی شدند. به دلیل این پیشرفت‌ها هم اکنون درک می‌کنیم که چگونه مولکول‌های MHC به پپتیدها متصل شده و آنها را نمایش می‌دهند. در این بخش ما ابتدا ویژگی‌های عملکردی و بیوشیمیایی را که در مولکول‌های MHC کلاس I و II مشترک هستند به صورت خلاصه بیان می‌کنیم. سپس ساختار پروتئین‌های کلاس I و II را با تأکید بر شباهت‌ها و تفاوت‌های اصلی آنها مورد بحث قرار می‌دهیم (جدول ۳-۶).

خصوصیات کلی مولکول‌های MHC

تمام مولکول‌های MHC خصوصیات ساختاری مشخص و مشترکی دارند که دارای اهمیت فراوانی در عرضه آنتی‌ژن و شناسایی آن توسط لنفوسیت‌های T می‌باشند.

● هر مولکول MHC در قسمت خارج سلولی خود از

ان ایمنی ذاتی باعث ارتقای ایمنی آداپتیو می‌شود و همچنین یک مکانیسم تقویتی را در ایمنی آداپتیو فراهم می‌نماید. لنفوسیت‌های B به طور ذاتی مولکول‌های کلاس II را بروز می‌دهند که میزان آنها در پاسخ به شناسایی آنتی‌ژن و سایتوکاین‌های تولیدشده توسط سلول‌های T یاریگر افزایش پیدا می‌کند و بنابراین عرضه آنتی‌ژن به سلول‌های یاریگر را افزایش می‌دهند (فصل ۱۲). میزان بروز مولکول‌های MHC در سلول‌های اندوتلیال عروقی و سایر سلول‌های غیرایمنی در پاسخ به IFN- γ افزایش می‌یابد. همان‌طور که در ابتدا ذکر شد اهمیت این سلول‌ها در عرضه آنتی‌ژن به سلول‌های T نامشخص است. برخی از سلول‌ها مثل نورون‌ها هرگز مولکول‌های کلاس II را بروز نمی‌دهند. در انسان، سلول‌های T پس از فعال‌شدن مولکول‌های کلاس II را بروز می‌دهند، اما در موش این طور نیست، با این وجود، در این پاسخ هیچ سایتوکاین مؤثری شناخته نشده و اهمیت عملکردی آن ناشناخته باقی مانده است.

میزان نسخه‌برداری شاخص اصلی در سترز و بروز مولکول‌های MHC بر سطح سلول است. سایتوکاین‌ها از طریق تحریک نسخه‌برداری ژن‌های کلاس I و کلاس II در طیف وسیعی از سلول‌های مختلف، بروز MHC را افزایش می‌دهند. این اثرات با اتصال فاکتورهای نسخه‌برداری فعال‌شده با سایتوکاین به توالی‌های DNA در مناطق پروموتور (promoter) ژن‌های MHC صورت می‌پذیرد. ممکن است چندین فاکتور نسخه‌برداری به هم پیوسته و به پروتئینی به نام فعال‌کننده نسخه‌برداری کلاس II (class II transcription activator [CIITA])، اتصال یابند و در نهایت کل مجموعه به پروموتور کلاس II متصل شود و باعث افزایش نسخه‌برداری مؤثر گردد. با در کنار هم نگهداشتن مجموعه فاکتورهای نسخه‌برداری، CIITA به عنوان یک تنظیم‌کننده اصلی در بروز ژن‌های کلاس II عمل می‌کند. مشخص شده است که موتاسیون‌های ایجادشده در CIITA یا فاکتورهای نسخه‌برداری مرتبط با بروز بیماری‌های کمبود ایمنی در انسان به همراه نقص در بروز مولکول‌های MHC می‌شوند. سندرم لنفوسیت برهنه (به فصل ۲۱ نگاه کنید)، بهترین اختلال مطالعه شده در این زمینه است. موش‌های حذف ژن شده فاقد CIITA نیز فقدان یا کاهش بروز کلاس II را در سطح

جدول ۳-۶. خصوصیات مولکول های کمپلکس سازگاری نسجی اصلی کلاس I و II

خصوصیت	MHC کلاس I	MHC کلاس II
زنجیره های پلی پپتیدی	α و β میکروگلوبولین	α و β
محل واحدهای پلی مورفیک	دومین های α_1 و α_2	دومین های α_1 و β_1
محل اتصال به کمک پذیرنده سلول T	CD8 عمدتاً به ناحیه α_3 متصل می شود	CD4 به پاکت ایجاد شده توسط قسمت هایی از دومین های α_2 و β_2 متصل می شود
اندازه شکاف متصل شونده به پپتید	پپتیدهایی با ۸-۱۱ اسید آمینه را در خود جای می دهد	پپتیدهایی با ۱۰-۳۰ اسید آمینه یا بیشتر را در خود جای می دهد
نامگذاری		
انسان	HLA-A, HLA-B, HLA-C	HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP
موش	H-2K, H-2D, H-2L	I-A, I-E

HLA, Human leukocyte antigens

شکل ۱-۶ نگاه کنید). به دلیل متغیر بودن اسیدهای آمینه این ناحیه، مولکول های MHC مختلف به پپتیدهای متفاوت متصل شده و آنها را نمایش داده و توسط پذیرنده های آنتی ژنی سلول های T مختلف شناسایی می شوند.

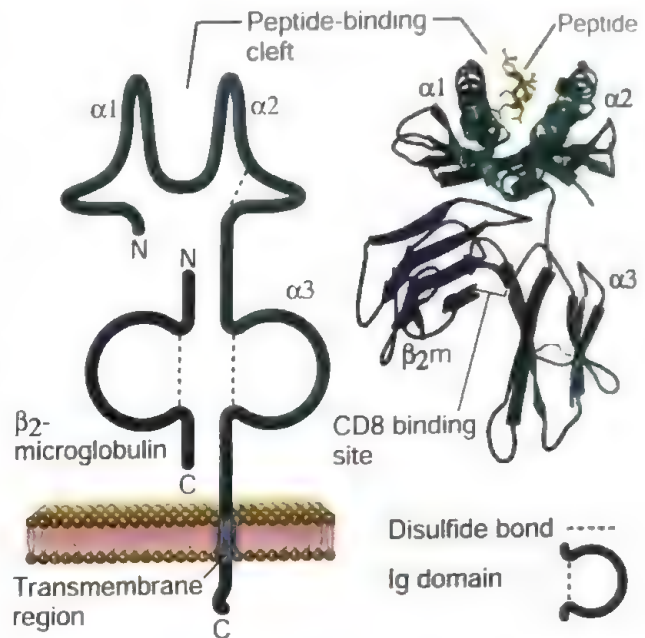
● دومین های غیر پلی مورف شبه - *Ig* مولکول های MHC کلاس II و کلاس I حاوی جایگاه های اتصال به ترتیب برای مولکول های *CD4* و *CD8* سلول های T می باشند. *CD4* و *CD8* بر روی زیرجمعیت های مشخصی از لنفوسیت های T بالغ بارز شده و همراه با پذیرنده های آنتی ژنی در پاسخ به کمپلکس های پپتید- MHC شرکت می کنند. بدین علت، *CD4* و *CD8* "کمک پذیرنده های" (coreceptors) سلول های T نامیده می شوند (به فصل ۷ نگاه کنید). *CD4* به طور انتخابی به MHC کلاس II و *CD8* به MHC کلاس I متصل می شود. سلول های T یاریگر *CD4*⁺ فقط پپتیدهای عرضه شده با مولکول های MHC کلاس II و سلول های *CD8*⁺ T پپتیدهای عرضه شده با مولکول های MHC کلاس I را شناسایی می کنند. به عبارت دیگر سلول های *CD4*⁺ T محدود به MHC کلاس II و سلول های *CD8*⁺ T محدود به MHC کلاس I هستند.

یک شکاف (*cleft*) برای اتصال به پپتید تشکیل شده است که به دنبال آن دومین های شبه ایمونوگلوبولینی (*Ig*)، یک قسمت غشاء گذر و دومین های سیتوپلاسمی قرار دارند. در مولکول های کلاس I یکی از زنجیره های پلی پپتیدی توسط ناحیه MHC و زنجیره دوم توسط قسمتی غیر از ناحیه MHC کد می شوند، اما مولکول های MHC کلاس II از دو زنجیره کد شده در ناحیه MHC تشکیل شده اند. علی رغم این تفاوتها، ساختار سه بعدی مولکول های کلاس I و II مشابه می باشد.

● واحدهای اسید آمینه ای پلی مورفیک مولکول های MHC در درون و مجاورت شکاف اتصال به پپتید قرار دارند. این شکاف (*cleft*) که *groove* هم نامیده می شود) از تاخوردگی انتهای آمینی پروتئین های کد شده توسط MHC تشکیل می شود و شامل صفحه چین دار β - هشت رشته ای در کف و دو مارپیچ α در دو دیواره شکاف می باشد. واحدهای پلی مورفیک که در کف و دیواره های شکاف قرار گرفته اند، اسید آمینه هایی هستند که در بین آلل های مختلف MHC، متفاوت می باشند. این بخش از مولکول MHC به پپتیدها جهت عرضه به سلول های T متصل می شود و پذیرنده های آنتی ژنی سلول های T با پپتیدهای عرضه شده و نیز با مارپیچ های α مولکول های MHC واکنش می دهند (به

اسید آمینه طول دارند، این دو قطعه با یکدیگر واکنش داده و ساختمان صفحه ماندی از صفحات چین دار β ۸ رشته‌ای ناهمسور را به وجود می‌آورند که توسط دو رشته مارپیچ آلفای موازی حمایت می‌شوند. این ساختمان، شکاف مولکول MHC کلاس I را که به پپتیدها متصل می‌شود تشکیل می‌دهد. اندازه شکاف ($11\text{\AA} \times 10\text{\AA} \times 25\text{\AA}$) برای اتصال قطعات پپتیدی به طول ۱۱-۸ اسید آمینه که در حالتی انعطاف پذیر و کشیده باشند، مناسب است. انتهای شکاف اتصال به پپتید در کلاس I بسته است به طوری که پپتیدهای بزرگتر نمی‌توانند به آن متصل شوند. بنابراین پروتئین‌های کروی دست‌نخورده باید «پردازش» شوند تا قطعاتی کوچک و در یک شکل خطی بلند برای اتصال به مولکول‌های MHC و شناسایی توسط سلول‌های T تولید کنند (بعداً توضیح داده می‌شود). واحدهای پلی‌مورفیک مولکول‌های کلاس I به دومین‌های α_1 و α_2 که در آل‌های مختلف کلاس I از نظر اتصال به پپتید و شناسایی توسط سلول‌های T متفاوتند، محدود می‌شوند (شکل ۹-۶). قطعه α_3 زنجیره α طوری تا می‌خورد که یک دومین Ig با توالی اسید آمینه‌ای محافظت شده در تمام مولکول‌های کلاس I MHC تشکیل دهد. این قطعه بیشتر جایگاه اتصال به CD8 را تشکیل می‌دهد اما بتا دو میکروگلوبولین و بخش کوچکی از قسمت غیر پلی‌مورف انتهای کربوکسی دومین α_2 نیز در ایجاد این جایگاه اتصال شرکت دارند. در انتهای کربوکسی قطعه α_3 در حدود ۲۵ اسید آمینه هیدروفوب قرار گرفته‌اند که از بین لیپید دو لایه غشای پلاسمایی عبور می‌کنند. بلافاصله بعد از این قطعه در حدود ۳۰ واحد اسید آمینه در سیتوپلاسم جای گرفته‌اند که در این مجموعه اسیدهای آمینه‌های بازی قرار دارند که با سرگروه‌های فسفولیپیدی لایه داخلی غشای لیپیدی دو لایه واکنش می‌دهند و در نتیجه مولکول MHC در غشای پلاسمایی فرو می‌رود.

زنجیره سبک مولکول‌های MHC کلاس I که به وسیله ژنی در خارج از ناحیه ژنی MHC کد می‌شود، به خاطر حرکت الکتروفور تیک (β_2)، اندازه (میکرو) و حلالیت (گلوبولین)، بتا دومیکروگلوبولین نام گرفته است. β_2 میکروگلوبولین به صورت غیر کووالان با دومین α_3 از زنجیره α واکنش می‌دهد. β_2 میکروگلوبولین همانند قطعه α_3 از نظر ساختمانی شبیه دومین Ig بوده و در بین تمام مولکول‌های MHC کلاس I ثابت

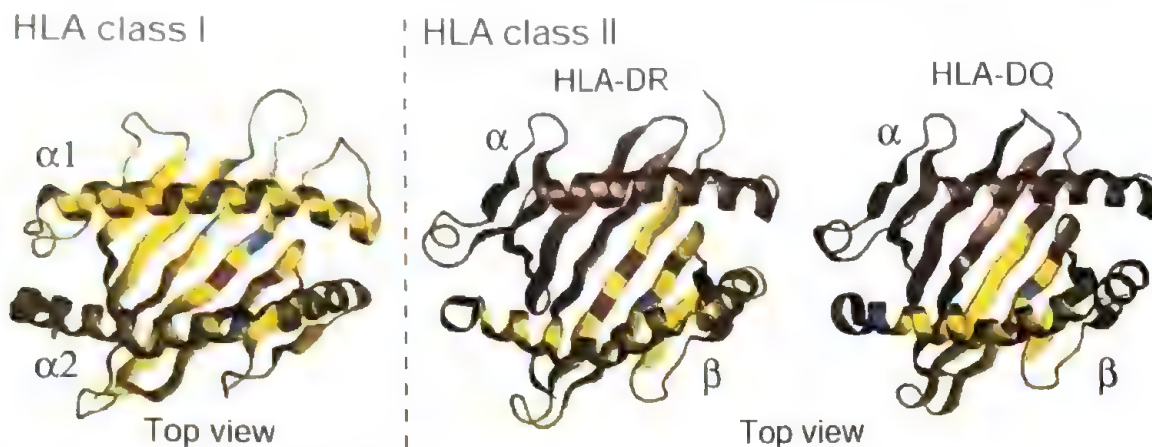


شکل ۹-۶. ساختار مولکول کمپلکس سازگاری نسبی اصلی کلاس I. تصویر شماتیک سمت چپ، مناطق مختلف مولکول MHC را نشان می‌دهد (تناسب اندازه قطعات رعایت نشده است). مولکول‌های کلاس I متشکل از یک زنجیره پلی‌مورفیک α هستند که به صورت غیر کووالان به زنجیره غیر پلی‌مورفیک بتا - دو میکروگلوبولین متصل شده است. زنجیره α گلیکوزیله شده که واحدهای کربوهیدرات در شکل نشان داده نشده است. تصویر روبانی سمت راست ساختمان بخش خارج سلولی مولکول HLA-B27 و پپتید متصل شده را که با کریستالوگرافی اشعه X تصویربرداری شده، نشان می‌دهد.

HLA: Human leukocyte antigen, Ig: Immunoglobulin

مولکول‌های MHC کلاس I

مولکول‌های کلاس I از دو زنجیره پلی‌پپتیدی که به طور غیر کووالان به هم متصل شده‌اند، تشکیل یافته‌اند: زنجیره آلفا (یا زنجیره سنگین) که توسط ژن‌های MHC کد شده و وزن مولکولی آن ۴۴ تا ۴۷ کیلودالتون است و زیر واحد ۱۲ کیلودالتونی به نام بتا دو میکروگلوبولین (β_2 -microglobulin) که توسط ژنی غیر از MHC کد می‌شود (شکل ۹-۶). حدود سه چهارم پلی‌پپتید زنجیره آلفا در فضای خارج سلولی؛ یک قطعه کوتاه هیدروفوب در درون غشای سلول و واحدهای انتهای کربوکسی در سیتوپلاسم قرار می‌گیرند. قطعات α_1 و α_2 در انتهای آمینی زنجیره α قرار گرفته و هر یک حدود ۹۰



شکل ۱۰-۶. واحدهای پلی مورفیک مولکول های کمپلکس سازگاری نسجی اصلی. واحدهای پلی مورفیک مولکول های MHC کلاس I و II در محل شکافهای اتصال به پپتید و بر روی مارپیچ های α اطراف شکافها قرار گرفته اند. مناطق دارای بیشترین میزان تنوع در میان انواع مختلف آلل های HLA به رنگ قرمز، انواع دارای تنوع متوسط به رنگ سبز و انواع دارای تنوع کم به رنگ آبی نشان داده شده اند.

β ۲۹ تا ۳۲ کیلو دالتونی (شکل ۱۱-۶). برخلاف مولکول های MHC کلاس I، ژن های کد کننده هر دو زنجیره مولکول های MHC کلاس II پلی مورفیک بوده و در لوکوس MHC قرار دارند.

قطعات $\alpha 1$ و $\beta 1$ انتهای آمینی زنجیره های کلاس II با هم واکنش داده و شکاف اتصال پپتید را که از لحاظ ساختاری مشابه شکاف مولکول MHC کلاس I است، پدید می آورند. چهار رشته از کف شکاف و یکی از دیواره های مارپیچ α از قطعه $\alpha 1$ و چهار رشته دیگر کف شکاف و دیوار دوم از قطعه $\beta 1$ تأمین شده است. واحدهای پلی مورفیک در قطعات $\alpha 1$ و $\beta 1$ در درون و اطراف شکاف اتصال پپتید همانند مولکول های کلاس I قرار گرفته اند (شکل ۱۰-۶ را نگاه کنید). در مولکول های MHC کلاس II انسان بیشترین پلی مورفیسم در زنجیره β دیده می شود. انتهای شکاف اتصال پپتید در مولکول های کلاس II باز بوده و بنابراین پپتیدهایی با ۱۰ تا بیش از ۳۰ اسید آمینه به آن متصل می شوند.

قطعات $\alpha 2$ و $\beta 2$ مولکول های کلاس II همانند $\alpha 3$ و $\beta 2$ میکروگلوبولین کلاس I طوری تا خورده اند که به صورت دومین های Ig می باشند. این قطعات غیر پلی مورفیک هستند و در بین آلل های یک ژن کلاس II خاص، متفاوت نیستند. هر دو دومین $\alpha 2$ و $\beta 2$ مولکول های کلاس II با یک حالت مقعر در ارتباطند که فضایی را برای یک بیرون زدگی از پروتئین CD4 فراهم می کنند، بنابراین اتصال صورت می گیرد.

می باشد.

مولکول کلاس I کامل مجموعه ای تراپمر متشکل از یک زنجیره α ، $\beta 2$ میکروگلوبولین و یک پپتید متصل شده به آن می باشد و بروز پایدار مولکول های کلاس I در سطح سلول نیاز به حضور هر سه جزء مجموعه دارد. علت این امر آن است که واکنش زنجیره α با $\beta 2$ میکروگلوبولین به وسیله آنتی ژن های پپتیدی متصل به شکاف ایجاد شده توسط $\alpha 1$ و $\alpha 2$ پایدار می شود و برعکس اتصال پپتید با واکنش $\beta 2$ میکروگلوبولین و زنجیره α تقویت می گردد. از آنجایی که حضور پپتیدهای آنتی ژنی برای پایداری مولکول های MHC مورد نیاز است و مجموعه های ناپایدار تجزیه می شوند، تنها مولکول های MHC مفید دارای پپتید، بر سطح سلول بارز می شوند.

بیشتر افراد برای ژن های MHC هتروزیگوت هستند و در نتیجه شش مولکول MHC کلاس I مختلف بر روی هر سلول بارز می شوند که شامل زنجیره های α کد شده توسط دو آلل به ارث رسیده ژن های HLA-A، HLA-B، و HLA-C می باشند.

مولکول های MHC کلاس II

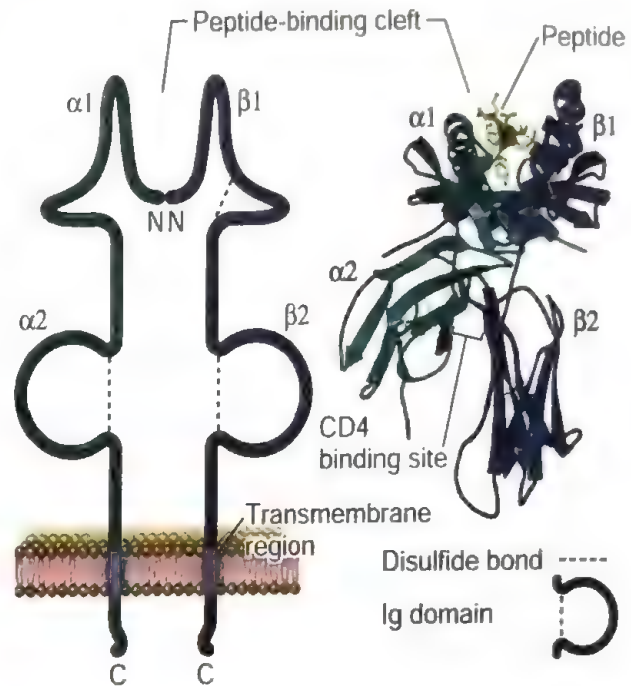
مولکول های MHC کلاس II از دو زنجیره پلی پپتیدی تشکیل شده اند که به طور غیر کووالان به هم متصل می باشند، یک زنجیره α ۳۲ تا ۳۴ کیلو دالتونی و یک زنجیره

عنوان مولکول‌هایی که عملکرد طبیعی آنها عرضه پپتید است، بارز شوند.

هر فرد از هر کدام از والدین خود یک ژن کدکننده DPA و یک DPB که به ترتیب زنجیره‌های α و β مولکول HLA-DP را تشکیل می‌دهند؛ یک ژن عملکردی DQA و یک ژن DQB، یک ژن DRA و یک یا دو ژن عملکردی DRB را به ارث می‌برد. بنابراین هر فرد هتروزایگوت شش تا هشت جفت از مولکول‌های زنجیره آلفا و بتای MHC کلاس II، یکی از DP و DQ و یک یا دو DR بارز می‌کند. به طور معمول جفت‌شدن زیادی بین پروتئین‌های MHC لوکوس‌های مختلف (مثلاً $DR\alpha$ با $DQ\beta$ و الی آخر) وجود ندارد و هر هاپلوتایپ تمایل دارد به صورت یک واحد به ارث برسد. به هر حال از آنجا که بعضی هاپلوتایپ‌ها لوکوس DRB اضافی دارند که زنجیره‌های β تولید می‌کند که به $DR\alpha$ می‌پیوندند و بعضی از مولکول‌های $DQ\alpha$ کد شده از یک کروموزوم به مولکول $DQ\beta$ از کروموزوم دیگر می‌پیوندند، تعداد کلی مولکول‌های کلاس II بارز شده ممکن است بیشتر از ۸ باشد.

اتصال پپتیدها به مولکول‌های MHC

پس از نشان دادن این مسئله که ایمونوژنیسیته پروتئین‌ها به توانایی پپتیدهای آنها در عرضه شدن توسط مولکول‌های MHC بستگی دارد، تلاش‌های زیادی در جهت مشخص نمودن اساس مولکولی واکنش‌های پپتید - MHC و خصوصیات پپتیدهایی که قادر به اتصال به مولکول‌های MHC هستند صورت گرفته است. این مطالعات بر ارزیابی عملکردی سلول‌های T یاریگر و CTL‌های پاسخ‌دهنده به سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن که با پپتیدهای مختلف مجاور شده بودند، استوار بود. اتصال مستقیم مولکول‌های خالص شده MHC و پپتیدها با پپتیدهای نشان‌دار شده با مواد رادیواکتیو یا فلورسانس موجود در محلول با استفاده از روش‌هایی مانند دیالیز تعادلی و ژل فیلتراسیون مطالعه شده است. مطالعات کریستالوگرافی اشعه X انجام شده روی کمپلکس‌های پپتید - MHC، اطلاعات بسیار ارزشمندی درباره چگونگی قرارگرفتن پپتیدها در شکاف مولکول‌های MHC و نیز در مورد واحدهایی که در این اتصال شرکت می‌کنند، فراهم آورده است. این اطلاعات برای تولید



شکل ۱۱-۶. ساختار مولکول کمپلکس سازگاری

نسجی کلاس II. تصویر شماتیک سمت چپ نواحی مختلف مولکول MHC را نشان می‌دهد (تناسب اندازه‌ها در نظر گرفته نشده است). مولکول‌های کلاس II از یک زنجیره α پلی‌مورفیک که به طور غیرکووالان به یک زنجیره β پلی‌مورفیک متصل شده است، تشکیل شده‌اند. هر دو زنجیره گلیکوزیله شده‌اند، واحدهای کربوهیدرات در شکل نشان داده نشده‌اند. تصویر روبانی سمت راست ساختمان بخش خارج سلولی مولکول HLA-DR1 و یک پپتید متصل شده را که با کریستالوگرافی اشعه X تصویربرداری شده است، نشان می‌دهد.

HLA: Human leukocyte antigen, Ig: Immunoglobulin

انتهای کربوکسی قطعات $\alpha 2$ و $\beta 2$ به مناطق اتصال کوتاه و بعد از آن به حدود ۲۵ اسید آمینه هیدروفوب غشاء گذر ادامه پیدا می‌کنند. در هر دو زنجیره، نواحی غشاء گذر به مجموعه‌هایی از اسید آمینه‌های بازی و به دنبال آنها دم‌های سیتوپلاسمی کوتاه هیدروفیلی ختم می‌شوند.

مولکول کلاس II کامل تراپیری است که از یک زنجیره α ، یک زنجیره β و یک پپتید آنتی‌ژنی متصل شده به آن تشکیل شده است و بروز پایدار مولکول‌های کلاس II بر سطوح سلولی نیاز به حضور هر سه جزء مجموعه دارد. همانند مولکول‌های MHC کلاس I، این مسأله سبب می‌شود تا مولکول‌های MHC بر سطح سلول به

این تعداد کم باید قادر باشند پپتیدهای حاصل از تعداد بسیار زیاد آنتی ژن های پروتئینی که هر فرد احتمالاً با آنها مواجه می شود، را عرضه کنند.

پپتیدهایی که به مولکول های MHC متصل می شوند دارای ویژگی های ساختاری مشترکی هستند که این واکنش را به پیش می برند. یکی از این ویژگی ها اندازه پپتیدهاست، زیرا مولکول های MHC کلاس I به پپتیدهایی به طول ۸-۱۱ اسید آمینه و مولکول های MHC کلاس II به پپتیدهایی به طول ۱۰-۳۰ اسید آمینه و یا بیشتر متصل می شوند. طول مطلوب پپتید جهت جایگیری در شکاف MHC کلاس II، ۱۲ تا ۱۶ اسید آمینه می باشد. علاوه بر این، پپتیدهای متصل شونده به یک مولکول MHC خاص شامل اسیدهای آمینه ای هستند که واکنش بین پپتید و مولکول MHC مذکور را کامل می کنند. برخی واحدهای اسید آمینه که اتصال به مولکول های MHC را افزایش می دهند بعداً توضیح داده می شوند، زمانی که اساس ساختاری واکنش های متقابل MHC - پپتید را بحث می کنیم. واحدهایی از یک پپتید که توسط سلول های T شناسایی می شوند مجزا از واحدهایی هستند که به مولکول های MHC متصل می شوند.

مولکول های MHC محموله پپتیدی خود را در طول بیوستز و بهم پیوستن در داخل سلول به دست می آورند. بنابراین مولکول های MHC پپتیدهای مشتق شده از میکروب های داخل سلول میزبان را ارائه می دهند و به همین دلیل است که سلول های T محدود به MHC میکروب هایی که سلول را آلوده کرده اند و یا به درون آن برده شده اند شناسایی می کنند. مکانیسم ها و اهمیت این فرآیندها بعداً در این فصل بحث می شوند.

همراهی پپتیدهای آنتی ژنی و مولکول های MHC واکنشی اشباع پذیر است که بسیار آهسته از بین می رود. در یک سلول، چارون ها (نگهبان) و آنزیم های متعددی اتصال پپتیدها به مولکول های MHC را تسهیل می کنند (بعداً توضیح داده می شود). پس از تشکیل، بیشتر کمپلکس های پپتید و MHC پایدار هستند و کینتیک ثابت تفکیک نشان دهنده نیمه عمر طولانی آن است که از چند ساعت تا چندین روز متغیر

الگوریتم های کامپیوتری استفاده شده است که می تواند پپتیدهایی از هر پروتئین که به احتمال بیشتر به مولکول های MHC متصل می شوند را پیش بینی کنند. این اطلاعات می تواند به صورت تئوری به منظور ایجاد واکنش های اختصاصی علیه پروتئین های میکروبی یا پروتئین های توموری جهش یافته به کار برده شود. در ادامه ما ویژگی های کلیدی واکنش بین پپتیدها و مولکول های MHC کلاس I و II را به طور خلاصه بیان می کنیم.

مشخصات واکنش های متقابل پپتید - MHC

مولکول های MHC برای اتصال به پپتید از ویژگی متنوعی برخوردارند، برخلاف پذیرنده های آنتی ژنی لنفوسیت ها که ویژگی دقیقی برای شناسایی آنتی ژن دارند. به عبارت دیگر، یک آلل منفرد MHC مثلاً HLA-A2 می تواند پپتیدهای مختلف بسیاری را به سلول های T عرضه کند اما یک سلول T منفرد تنها یکی از این مجموعه های پپتید/ HLA-A2 مختلف را شناسایی خواهد کرد. چندین ویژگی مهم در واکنش های متقابل مولکول های MHC و پپتیدهای آنتی ژن وجود دارد.

- هر مولکول MHC کلاس I یا II یک شکاف اتصال به پپتید منفرد دارد که در هر زمان به یک پپتید متصل می شود، اما هر مولکول MHC می تواند به پپتیدهای مختلفی متصل شود. یکی از اولین شواهد حمایت کننده از این موضوع نتیجه تجربی بود که پپتیدهای مختلفی که به مولکول MHC مشابهی متصل می شوند عرضه دیگری را به صورت رقابتی مهار می کنند که نشان دهنده این است که تنها یک شکاف اتصال به پپتید در هر مولکول MHC وجود دارد. آگاهی از ساختمان های کریستالی مولکول های MHC کلاس I و II حضور یک شکاف اتصالی پپتید منفرد را در این مولکول ها، تأیید کرده است (به شکل های ۹-۶ و ۱۱-۶ نگاه کنید). از آنجایی که هر فرد فقط تعداد کمی از مولکول های MHC مختلف را دارد (۶ مولکول کلاس I و ۸ یا کمی بیشتر مولکول کلاس II در افراد هتروزایگوت)، بنابراین جای تعجب نیست اگر هر مولکول MHC منفرد توانایی اتصال به پپتیدهای متعدد را داشته باشد، زیرا

شناسایی کنند. این فرآیند تضمین می‌کند که سلول‌های T به طور طبیعی به آنتی‌ژن‌های خودی تحمل داشته باشند (فصل ۱۵).

اساس ساختاری اتصال پپتید به مولکول‌های MHC

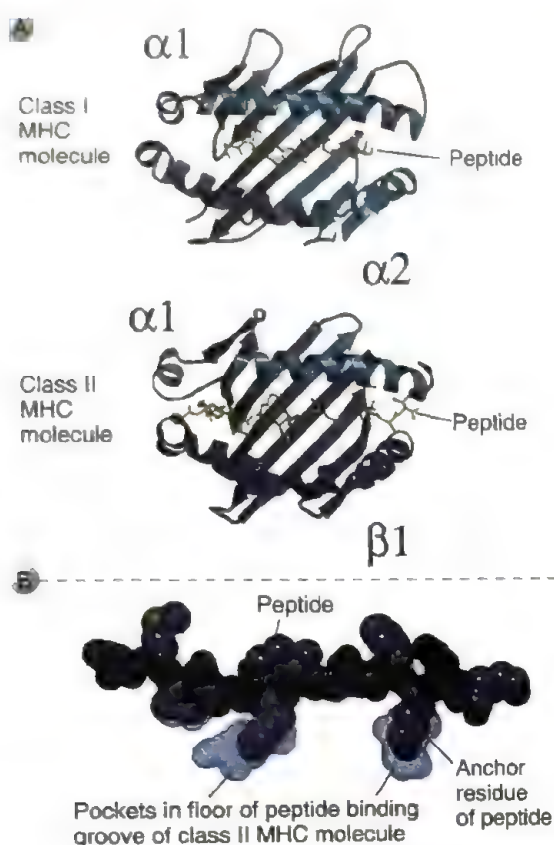
اتصال پپتیدها به مولکول‌های MHC یک واکنش غیرکووالان است که توسط بنیان‌های موجود در پپتیدها و شکاف مولکول‌های MHC ایجاد می‌شود. همان‌طور که بعداً بحث خواهیم کرد، آنتی‌ژن‌های پروتئینی در داخل APC‌ها به صورت پروتئولیتیک شکسته می‌شوند تا پپتیدهایی را ایجاد کنند که به مولکول‌های MHC متصل شده و توسط آنها نمایش داده شوند. این پپتیدها در حالت باز شده (Extended) به مولکول‌های MHC متصل می‌شوند. زمانی که متصل شدند، پپتیدها و مولکول‌های آب همراه آنها شکاف را پر کرده و تماس‌های بیشتری با بنیان‌های اسید آمینه تشکیل دهنده رشته‌های بتای کف و مارپیچ‌های آلفای دیواره‌های شکاف برقرار می‌کنند (شکل ۱۲-۶).

در اغلب مولکول‌های MHC رشته‌های β در کف شکاف شامل فرورفتگی‌هایی (pockets) می‌باشند که زنجیره‌های جانبی بنیان‌های اسید آمینه‌ای پپتیدها به آنها متصل می‌شوند. اغلب مولکول‌های MHC کلاس I یک فرورفتگی هیدروفوبیک دارند که یکی از اسیدهای آمینه هیدروفوبیک والین، ایزولوسین، لوسین یا متیونین موجود در انتهای کربوکسیل پپتید را شناسایی می‌کند. برخی از مولکول‌های کلاس I به پپتیدهایی که دارای اسید آمینه بازی (لیزین یا آرژنین) در انتهای کربوکسی خود هستند تمایل دارند. به علاوه سایر بنیان‌های اسید آمینه‌ای یک پپتید ممکن است دارای زنجیره‌های جانبی باشند که در یک فرورفتگی ویژه به خوبی جا بگیرند و به اسیدهای آمینه مکمل در مولکول‌های MHC از طریق اتصالات الکترواستاتیک (پل‌های نمکی)، پیوندهای هیدروژنی یا اتصالات واندروالس متصل می‌شوند. واحدهایی از پپتید که در درون فرورفتگی‌های MHC جای می‌گیرند، واحدهای قلاب‌شونده (anchor residues) نامیده می‌شوند چرا که بیشترین سهم را در اتصال (یا قلاب شدن -anchoring-) پپتید به شکاف مولکول MHC دارند. هر پپتید اتصال‌یابنده به MHC معمولاً شامل تنها یک یا دو

است. آهستگی بیش از حد معمول سرعت انفصال پپتیدها از مولکول‌های MHC باعث می‌شود که بعد از اینکه یک مولکول MHC یک پپتید را به دست آورد، کمپلکس‌های MHC - پپتید به مدت کافی بر سطح سلول‌های ارائه دهنده آنتی‌ژن دوام داشته باشند تا شانس اینکه سلول‌های T خاص پپتید را پیدا کنند به حداکثر برسد. این سلول T می‌تواند آن را شناسایی کرده و یک پاسخ را آغاز نماید.

● تنها تعداد کمی از کمپلکس‌های پپتید - MHC قادرند لنفوسیت‌های T اختصاصی را فعال کنند. به دلیل این که APC‌ها به طور دائم پپتیدهای مشتق از تمام پروتئین‌هایی که با آنها مواجه شده‌اند را عرضه می‌کنند، تنها بخش بسیار کمی از کمپلکس‌های پپتید - MHC سطح سلول دارای پپتید یکسانی هستند. تخمین زده شده است که تنها حدود ۱۰۰ کمپلکس از پپتید خاص با یک مولکول MHC کلاس II روی سطح یک APC قادر به آغاز نمودن پاسخ سلول T اختصاصی می‌شود. این نشان‌دهنده حدود کمتر از ۰/۱ درصد تعداد کل مولکول‌های کلاس II است که احتمال دارد روی سطح APC وجود داشته باشند.

● مولکول‌های MHC یک فرد می‌تواند به پپتیدهای بیگانه (به عنوان مثال آنهایی که از پروتئین‌های میکروبی مشتق شده‌اند) و پپتیدهای مشتق شده از پروتئین‌های فرد (آنتی‌ژن‌های خودی) متصل شده و آنها را عرضه کند. در حقیقت، اکثر پپتیدهایی که به طور نرمال توسط APC‌ها عرضه می‌شوند از پروتئین‌های خودی مشتق شده‌اند. عدم توانایی مولکول‌های MHC در افتراق بین آنتی‌ژن‌های خودی و بیگانه باعث ایجاد یک سؤال می‌شود، که چرا به صورت طبیعی پاسخ ایمنی در ما، علیه پروتئین‌های خودی ایجاد نمی‌شود. پاسخ این سؤال این است که کمپلکس‌های پپتید خودی - MHC، خودایمنی را القاء نمی‌کنند زیرا سلول‌های T اختصاصی این کمپلکس‌ها کشته شده یا غیرفعال شده‌اند. در حقیقت سلول‌های T دارای پذیرنده، برای آنتی‌ژن‌های خودی می‌بایست پپتیدهای خودی عرضه شده با مولکول‌های MHC خودی را به منظور اینکه حذف شوند و یا بی‌پاسخ شوند



شکل ۱۲-۶. اتصال پپتید به مولکول های کمپلکس سازگاری نسجی اصلی. A. نماهای بالایی ساختمان کریستالی مولکول های MHC نشان می دهند که چگونه پپتیدها در کف شکاف قرار می گیرند. مولکول کلاس I نشان داده شده HLA-A2 و مولکول کلاس II نشان داده شده HLA-DR1 می باشد. شکاف مولکول کلاس I بسته می باشد، در حالی که شکاف مولکول کلاس II باز است. به همین علت مولکول های کلاس II نسبت به مولکول های کلاس I پپتیدهای بلندتری را در خود جای می دهند. B. نمای جانبی برشی از پپتید متصل شده به مولکول MHC کلاس II نشان می دهد که چگونه واحدهای قلاب شونده، پپتید را در فرورفتگی های شکاف مولکول MHC نگه می دارند.

HLA: Human leukocyte antigen

پروتئین ها به پپتیدهایی که قادرند به مولکول های MHC متصل شوند وجود داشته باشد. این مکانیسم پردازش آنتی ژن (antigen processing) نامیده می شود و در ادامه فصل بحث خواهد شد.

پردازش آنتی ژن های پروتئینی

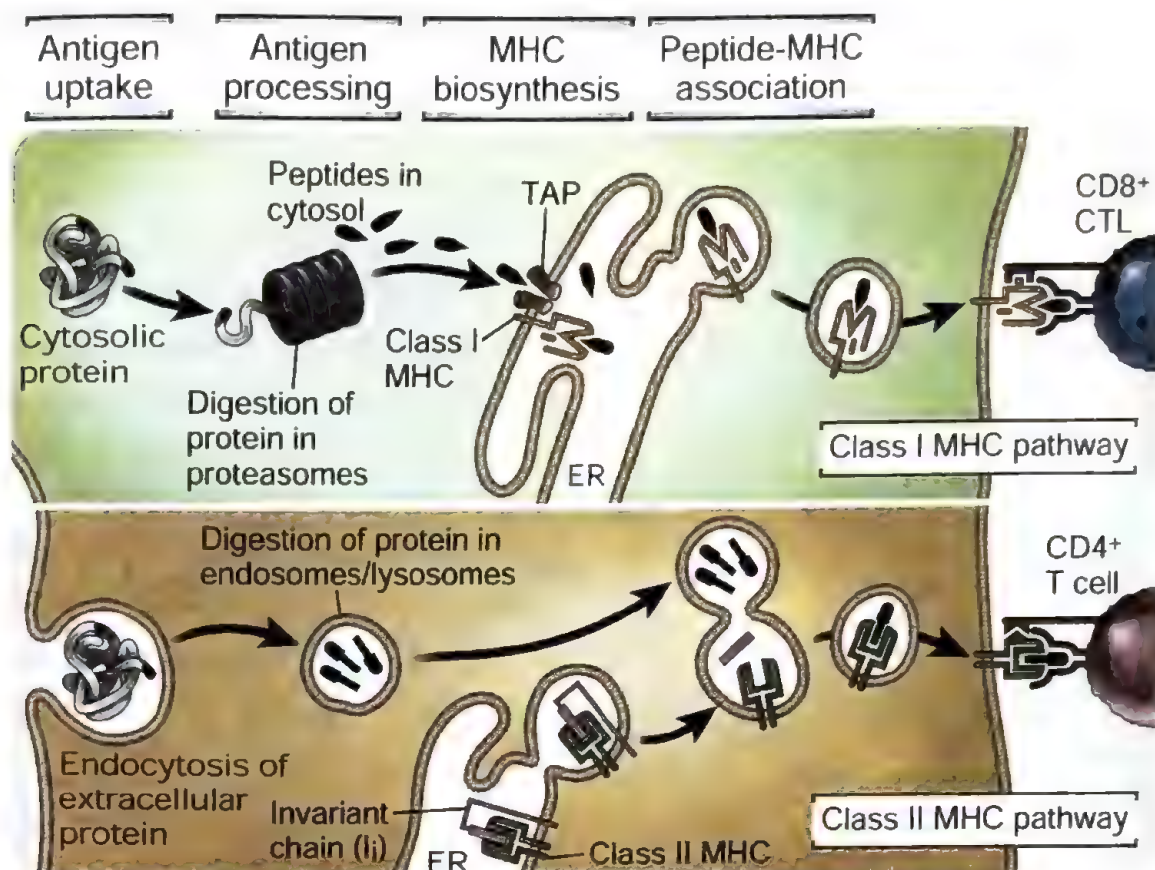
مسیرهای پردازش آنتی ژن، آنتی ژن های پروتئینی مشتق

واحد قلاب شونده می باشند و همین موضوع سبب می شود تا سایر واحدهای پپتید که توسط سلول های T اختصاصی شناسایی می شوند، تغییرات بیشتری داشته باشند. در مورد اتصال برخی پپتیدها به مولکول های MHC، مخصوصاً MHC کلاس II، واکنش های اختصاصی با نواحی مارپیچ آلفای شکاف MHC توسط پیوندهای هیدروژنی یا واکنش های باردار (charge) نیز در اتصال پپتید دخالت دارد. در مولکول های MHC کلاس II در مقایسه با MHC کلاس I پپتیدهای طولی تری جای می گیرند. این پپتیدهای طولی تر در هر دو طرف از کف شکاف بیرون می آیند.

از آنجایی که بسیاری از واحدهایی که در درون و اطراف شکاف اتصال به پپتید مولکول های MHC وجود دارند، پلی مورفیک هستند (بدین معنی که در بین آلل های مختلف با هم تفاوت دارند)، آلل های مختلف تمایل دارند به پپتیدهای متفاوت متصل شوند. این موضوع اساس ساختاری عملکرد ژن های MHC به عنوان «ژن های پاسخ ایمنی» می باشد؛ تنها افرادی می توانند به یک پپتید خاص پاسخ دهند که دارای مولکول های MHC باشند که قادر به اتصال به آن پپتید بوده و آن را به سلول های T عرضه می کنند.

پذیرنده های آنتی ژنی سلول های T، هم پپتید آنتی ژنی و هم مولکول های MHC را شناسایی می کنند. پپتید مسئول ویژگی دقیق در شناسایی آنتی ژن و واحدهای MHC محدودیت MHC به سلول T را موجب می شوند. یک قسمت از پپتیدهای اتصالی از منطقه باز فوقانی شکاف مولکول MHC بیرون زده می شوند و زنجیره های جانبی اسیدهای آمینه این قسمت از پپتید توسط پذیرنده های آنتی ژنی سلول های T اختصاصی شناسایی می شوند. همان پذیرنده های سلول T، با واحدهای پلی مورفیک مارپیچ آلفای خود مولکول MHC، نیز واکنش می دهند (به شکل ۶-۱ نگاه کنید). قابل پیش بینی است که تغییرات به وجود آمده در پپتید آنتی ژنی و شکاف اتصال به پپتید مولکول MHC، عرضه آن پپتید و شناسایی آن را توسط سلول های T تغییر می دهد.

به دلیل اینکه مولکول های MHC تنها به پپتیدهای خطی متصل می شوند، اما آنتی ژن های میکروبی و سایر آنتی ژن های پروتئینی در اشکال مختلف چین خورده مولکول های بزرگی هستند، باید مکانیسمی برای تبدیل این



شکل ۱۳-۶. مسیرهای پردازش آنتی ژن و عرضه آن. در مسیر MHC کلاس I (قسمت بالا) آنتی ژن های پروتئینی در سیتوزول به وسیله پروتازوم ها پردازش می شوند و پپتیدها به درون شبکه اندوپلاسمیک (ER) منتقل شده و در آنجا به مولکول های MHC کلاس I اتصال می یابند. در مسیر MHC کلاس II (قسمت پایین) آنتی ژن های پروتئینی که در لیزوزوم تجزیه شده اند به مولکول های MHC کلاس II متصل می شوند. جزئیات این مسیرهای پردازش در شکل ۱۴-۶ و ۱۵-۶ نشان داده شده است.

CTL: cytotoxic T lymphocytes, ER: endoplasmic reticulum, TAP: transpote-associated with antigen processing.

ضروری است. پروتئین هایی که در سیتوزول وجود دارند به وسیله پروتازوم شکسته می شوند تا پپتیدهایی تولید شوند که توسط مولکول های MHC کلاس I عرضه شوند، در حالی که پروتئین هایی که از محیط خارج سلولی به داخل وزیکول های APC وارد شده اند درون لیزوزوم ها (یا اندوزوم انتهایی - late -) شکسته می شوند تا پپتیدهایی تولید شوند که توسط مولکول های MHC کلاس II عرضه شوند (شکل ۱۳-۶ و جدول ۴-۶). در فرآیند عرضه متقاطع که پیش از این شرح داده شد، آنتی ژن ها به دورن وزیکول ها فرو برده شده و سپس به درون سیتوزول منتقل می شوند که در آنجا برای ارائه توسط مولکول های MHC کلاس I پردازش می شوند. بنابراین، محل

از فضا های خارج سلولی یا سیتوزول را به پپتیدهایی تبدیل می نمایند و این پپتیدها را همراه با مولکول های MHC برای عرضه به لنفوسیت های T بارز می کنند (شکل ۱۳-۶). مکانیسم های پردازش آنتی ژن طوری تکامل یافته اند که پپتیدهایی را با خصوصیات ساختاری مورد نیاز برای همراهی با مولکول های MHC تولید کنند و این پپتیدها را در همان جایگاه سلولی قرار دهند که مولکول های MHC تازه سنتز شده با شکاف اتصال به پپتید در دسترس، قرار دارند. اتصال پپتیدها به مولکول های MHC قبل از بروز آنها در سطح سلول اتفاق می افتد و یک جزء ضروری بیوسنتز و به هم پیوستن اجزای مولکول های MHC است. در واقع همان طور که قبلاً گفته شد، همراهی پپتید برای به هم پیوستن اجزاء و بروز سطحی مولکول های MHC کلاس I و II پایدار

اما قادرند به غشاهای فاگوزومی آسیب زده و منافذی را ایجاد کنند که از طریق آنها میکروب ها و آنتی ژن های آنها وارد سیتوزول شوند. برای مثال، سویه های بیماریزای لیستریا مونوسایتوژنز پروتئینی به نام لیستریولیزین تولید می کنند که باکتری ها را قادر به فرار از وزیکول ها به سیتوزول می نماید (این فرار، مکانیسمی است که در باکتری به منظور مقاومت در مقابل کشته شدن توسط مکانیسم های میکروب کشی فاگوسیت ها که اغلب در فاگولیزوزم ها تجمع دارند، تکامل یافته است). زمانی که آنتی ژن های میکروب های فاگوسیتوز شده در سیتوزول قرار دارند، مانند سایر آنتی ژن های سیتوزولی در پروتازوم پردازش می شوند.

● برخی از باکتری ها دارای سیستم ترشحی تیپ III هستند که از طریق آن پروتئین های باکتریایی را به درون سیتوزول وارد می کنند. آنتی ژن های متعددی از جمله یرسینیا پستیس، سالمونلا تیفی، شیگلا دیسنتری، ویبریوکلرا و گونه های کلامیدیا پروتئین های پیامرسانی را به منظور دستکاری عملکرد میزبان و مصونیت به نفع پاتوژن به درون سیتوزول میزبان تزریق می کنند. این روند مکانیسم اصلی بیماری زایی (virulence) باکتریایی است.

● در تومورها محصولات ژن های جهش یافته آنتی ژن هایی را در سیتوزول سلول توموری تولید می کنند. همانند سلول های آلوده به ویروس، عرضه این آنتی ژن های توموری توسط مولکول های MHC کلاس I CTL های تمایز یافته را قادر می سازد تا سلول توموری را بکشند.

● آغاز پاسخ های ایمنی بر علیه ویروس ها و تومورها نیازمند به دام انداختن آنتی ژن توسط DC ها و انتقال DC های حامل آنتی ژن به اندام های لنفاوی ثانویه می باشد که در این اندام ها آنتی ژن ها به سلول های $CD8^+$ T بکر عرضه می شوند. با این حال بیشتر ویروس ها سلول های دیگری را غیر از DC ها آلوده می کنند و آنتی ژن های توموری در سلول های توموری تولید می شوند نه در DC ها. فرآیندی که از طریق آن آنتی ژن های سلول های دیگر (سلول های آلوده به ویروس یا توموری) توسط DC ها عرضه می شوند، که

تجزیه پروتئین (proteolysis) عامل مهمی است که تعیین می کند پپتیدهای تولید شده به کدام مولکول MHC، کلاس I یا کلاس II، متصل خواهند شد. همان طور که پیش از این بحث شد، عملکرد CTL های $CD8^+$ کشتن سلول های کننده آنتی ژن های بیگانه در سیتوزول، و عملکرد سلول های $CD4^+$ T فعال کردن ماکروفاژها و سلول های B می باشد که میکروب ها و آنتی ژن های پروتئینی را بلعیده اند. مسیرهای پردازش آنتی ژن در تعیین نوع سلول های T که انواع میکروب ها و آنتی ژن های پروتئینی را شناسایی می کنند و به آنها پاسخ می دهند نقش مهمی دارد. ما ابتدا این دو مسیر پردازش آنتی ژن را شرح داده و سپس به اهمیت عملکردی آنها خواهیم پرداخت.

مسیر MHC کلاس I برای پردازش و عرضه پروتئین های سیتوزولی

توالی وقایع عرضه آنتی ژن توسط مولکول های MHC کلاس I در شکل ۱۴-۶ نشان داده شده است، و مراحل جداگانه آن بعداً توضیح داده می شود.

منابع آنتی ژن های پروتئینی تجزیه شده در پروتازوم

پروتئین های میکروبی موجود در سیتوزول که متحمل تخریب پروتازومی قرار می گیرند، از میکروب هایی مشتق می شوند که یا آنتی ژن هایی در سیتوزول سلول ها تولید می کنند یا آنتی ژن های آنها به سیتوزول منتقل می شوند. همین اصول نیز در رابطه با آنتی ژن های توموری صدق می کند. این آنتی ژن های سیتوزولی از تعدادی از منابع منشأ می گیرند.

● تمام ویروس ها در سلول های آلوده همانندسازی کرده و بقا می یابند و بنابراین پروتئین هایی را در سیتوپلاسم سلول آلوده تولید می کنند. اینها رایج ترین نوع پروتئین های میکروبی هستند که توسط پروتازوم پردازش شده و به مولکول های MHC کلاس I عرضه می شوند. سپس کمپلکس MHC-پپتید توسط CTL های تمایز یافته و عملکردی شناخته شده و سلول های آلوده کشته می شوند.

● برخی از باکتری ها به درون فاگوزوم ها فرو برده می شوند

جدول ۴-۶. مقایسه ویژگی‌های پردازش و عرضه آنتی‌ژن در مسیرهای کمپلکس سازگاری نسجی اصلی (MHC) کلاس I و کلاس II

ویژگی	مسیر MHC کلاس II	مسیر MHC کلاس I
ترکیب کمپلکس پایدار پپتید MHC -	زنجیره‌های پلی‌مورفیک α و β پپتید	زنجیره پلی‌مورفیک α - β_2 - میکروگلوبولین، پپتید
		
انواع APC ها	سلول‌های دندریتیک، فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای، لنفوسیت‌های B؛ سلول‌های اندوتلیال، اپی‌تلیوم تیموس	تمام سلول‌های هسته‌دار
سلول‌های T پاسخ‌دهنده	سلول‌های T $CD4^+$	سلول‌های T $CD8^+$
محل تخریب آنتی‌ژن	اندوزوم نهایی و لیزوزوم‌ها	پروتازوم
منبع آنتی‌ژن‌های پروتئینی	پروتئین‌های اندوزومی / لیزوزومی (به طور عمده از محیط خارج سلولی به درون سلول فرو برده شده‌اند)	پروتئین‌های سیتوزولی (به طور عمده در درون سلول ساخته می‌شوند؛ ممکن است از فاگوزوم‌ها وارد سیتوزول شوند)؛ همچنین پروتئین‌های هسته‌ای و غشایی
آنزیم‌های مسئول در تجزیه پروتئین	پروتئازهای اندوزومی و لیزوزومی (نظیر کاتپسین‌ها)	زیرواحدهای β_1 ، β_2 و β_5 پروتازوم‌ها
ناحیه اتصال پپتید به MHC	اندوزوم نهایی / لیزوزوم‌ها	شبکه اندوپلاسمیک
مولکول‌های درگیر در انتقال پپتیدها و اتصال آنها به مولکول‌های MHC	زنجیره ثابت، DM	TAP، تاپاسین

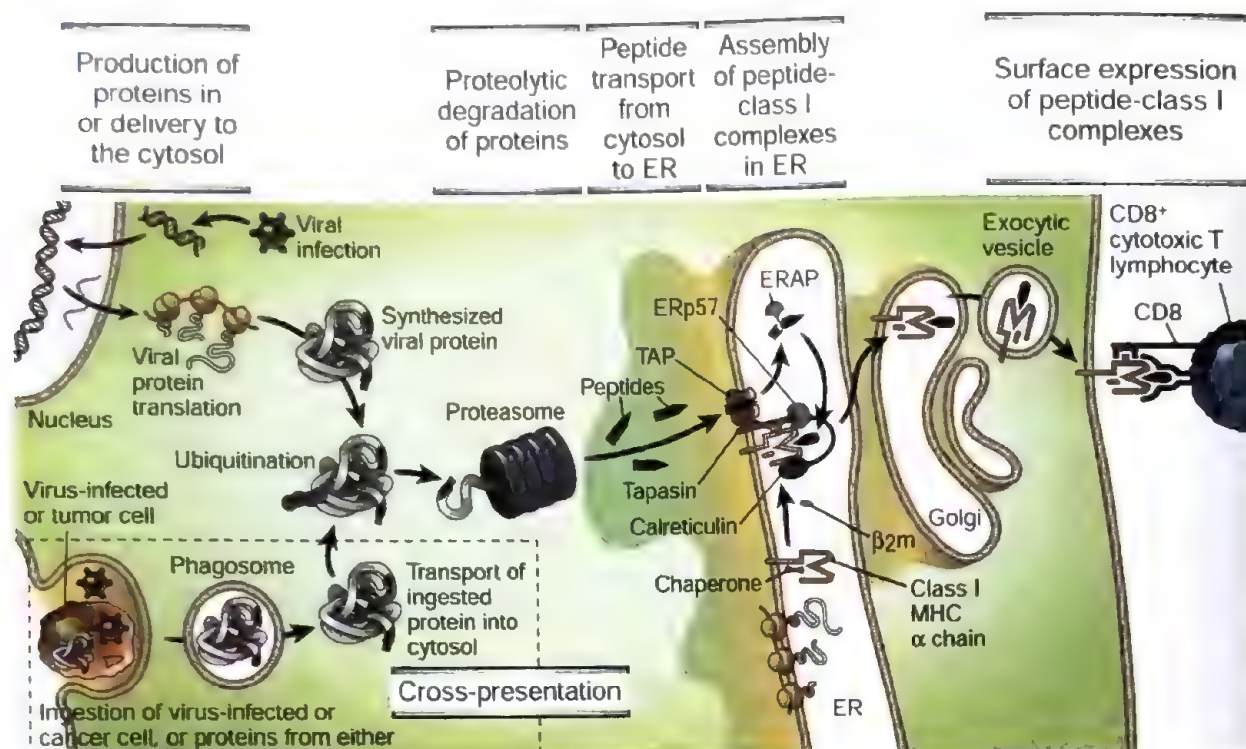
APC: سلول ارائه‌دهنده آنتی‌ژن؛ CIIV: وزیکول کلاس دو؛ ER: شبکه اندوپلاسمیک؛ MHC: مجموعه اصلی سازگاری بافتی اصلی؛ MIIC: محفظه MHC کلاس دو؛ TAP: انتقال‌دهنده همراه با پردازش آنتی‌ژن.

علاوه بر این آنتی‌ژن‌های میکروبی، پروتئین‌های تولید شده در شبکه اندوپلاسمی که به طور نامناسب تا می‌خورند و یا به درستی در این قسمت بهم پیوسته نمی‌شوند، به بیرون از شبکه اندوپلاسمی منتقل شده و در پروتازوم تجزیه می‌شوند. برخی از پروتئین‌های هسته‌ای نیز در پروتازوم‌ها تجزیه می‌شوند. این نوع از پروتئین‌ها اغلب در سلول‌های آسیب دیده و تومورها یافت می‌شوند و ممکن است در پاسخ‌های سلول T علیه این سلول‌ها شرکت نمایند.

هضم پروتئین‌ها در پروتازوم

تخریب پروتئین‌های سیتوزولی در پروتازوم منجر به تولید پپتیدهایی می‌شود که قادر هستند به مولکول‌های

عرضه متقاطع (یا حساس‌سازی متقاطع [cross-priming]) نامیده می‌شود و نشان می‌دهد یک نوع سلول (سلول DC) می‌تواند آنتی‌ژن‌هایی از سلول‌های دیگر (سلول آلوده به ویروس یا تومور) را عرضه کند و سلول‌های T اختصاصی این آنتی‌ژن‌ها را حساس یا فعال کند. در این فرآیند، DC‌های معمولی نوع ۱ (cDC1) تخصص یافته و سایر APC‌ها سلول‌های آلوده یا توموری یا آنتی‌ژن‌های آنها را به درون وزیکول‌هایی به دام می‌اندازند. وزیکول‌های با شبکه اندوپلاسمی (ER) ادغام می‌شوند و به وسیله مکانیسم‌هایی که هنوز ناشناخته هستند، پروتئین‌ها از وزیکول‌ها به درون سیتوزول منتقل می‌شوند.



شکل ۱۴-۶. مسیر MHC کلاس I عرضه آنتی ژن. مراحل پردازش پروتئین های سیتوزولی در متن توضیح داده شده است. پروتئین ها ممکن است در داخل سیتوزول سلول آلوده (یا سلول توموری، نشان داده نشده) تولید شوند. سایر پروتئین هایی که به درون وزیکول ها فرو برده شده اند می توانند به درون سیتوزول منتقل شده و همانند پروتئین های سیتوزولی پردازش شوند، که تحت عنوان عرضه مقاطع شناخته می شود. ERAP: پپتیداز همراه رتیگولوم اندوپلاسمیک؛ ER: شبکه اندوپلاسمیک؛ β_2m - بتا - دو میکروگلوبولین؛ TAP: انتقال دهنده مرتبط با پردازش آنتی ژن؛ Ub: یوبی کوئیتین.

می شود. این فرآیند مستعد اشتباه است و تخمین زده می شود که حدود ۲۰ درصد پروتئین های تازه تولید شده بد تاخوردگی هستند. این پلی پپتیدهای تازه سنتز شده اما ناقص، همچنین پروتئین های آسیب دیده به وسیله استرس، اهداف تجزیه پروتئازومی توسط اتصال کوآلان چندین کپی از پلی پپتیدهای کوچک به نام یوبی کوئیتین (ubiquitin) هستند. پروتئین های دارای چهار یا تعداد بیشتری زنجیره های یوبی کوئیتین، توسط کلاهی پروتئازومی (proteasomal cap) شناسایی می شوند، تا خوردگی آنها باز شده و یوبی کوئیتین جدا می گردد و پروتئین ها به ردف از بین پروتئازوم عبور کرده و به پپتیدها تجزیه می شوند. پروتئازوم ویژگی وسیعی برای سوبستراها دارد و می تواند طیف وسیعی از پپتیدها را از پروتئین های سیتوزولی ایجاد نماید (اما اغلب پروتئین ها را کاملاً به یک اسید آمینه تبدیل نمی کند).

MHC کلاس I متصل شوند. پروتئازوم یک کمپلکس آنزیمی چندپروتئینی بزرگ با فعالیت پروتئولیتیک بسیار وسیع است که در سیتوپلاسم و هسته بیشتر سلول ها یافت می شود. پروتئازوم به شکل استوانه ای متشکل از دو حلقه فشرده داخلی β و دو حلقه خارجی α است که هر حلقه از ۷ زیر واحد همراه با یک ساختار کلاه مانند در انتهای هر کدام از سیلندرها (استوانه) تشکیل شده است. پروتئین های حلقه α خارجی ساختاری بوده و فعالیت پروتئولیتیک ندارند، در حلقه های داخلی، سه تا از ۷ زیر واحد (β_1 ، β_2 و β_5) محل های کاتالیتیک پروتئولیز هستند.

پروتئازوم ها با تجزیه بسیاری از پروتئین های آسیب دیده یا بد تاخوردگی نوعی عمل مراقبت (house keeping) اصلی را در سلول انجام می دهد. معمولاً سنتز پروتئین با سرعت بالایی انجام می شود، در هر ثانیه حدود ۶ تا ۸ اسید آمینه به زنجیره های پلی پپتیدی در حال ساخت اضافه

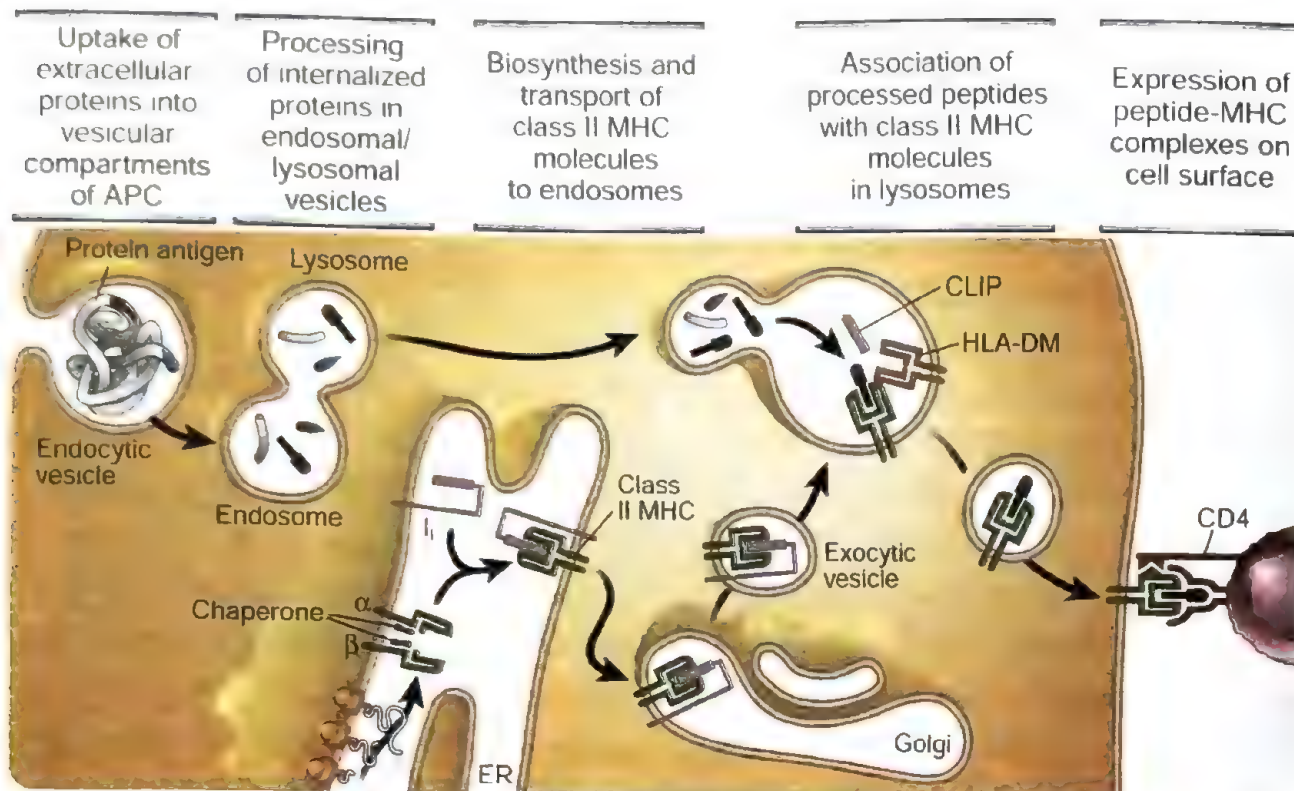
پپتیدهای تولید شده توسط پروتئازوم در سیتوزول به وسیله یک انتقال دهنده اختصاصی به ER منتقل می‌شوند که در آنجا مولکول‌های MHC کلاس I تازه سنتز شده جهت اتصال در دسترس پپتیدها قرار دارند. این انتقال توسط یک پروتئین دایمر قرار گرفته در غشاء ER به نام انتقال دهنده مرتبط با پردازش آنتی‌ژن (Transporter associated with antigen processing, TAP) انجام می‌شود که یک عضو از پروتئین‌های خانواده ترانسپورتر ABC است که توسط انتقال وابسته به آدنوزین تری فسفات (ATP)، ترکیبات با وزن مولکولی پائین را از بین غشاء سلولی عبور می‌دهد. گرچه هتروداایمر TAP ویژگی وسیعی دارد اما به طور مطلوب، پپتیدهای به طول ۸ تا ۱۶ اسید آمینه با انتهای کربوکسی بازی یا هیدروفوبیک را انتقال می‌دهد. همانطور که قبلاً گفته شده اینها ویژگی‌های پپتیدهایی هستند که در پروتئازوم تولید می‌شوند و قادر هستند به مولکول‌های MHC کلاس I متصل شوند.

بهم پیوستن کمپلکس‌های MHC کلاس I و پپتید در شبکه اندوپلاسمیک

پپتیدهایی که به ER منتقل می‌شوند، به مولکول‌های تازه سنتز شده MHC کلاس I چسبیده به دایمر TAP از طریق تاپاسین متصل می‌شوند. در قسمت درونی غشاء ER، پروتئین TAP به پروتئینی به نام تاپاسین (tapasin) متصل است، که آن نیز دارای میل ترکیبی برای مولکول‌های MHC کلاس I خالی تازه سنتز شده است. تاپاسین بخشی از کمپلکس بارگذاری کننده پپتید (peptide loading) است. پروتئین‌های دیگر این کمپلکس شامل یک تیول اکسیدوردوکتاز به نام ERP57 که پیوندهای دی‌سولفید را در پروتئین‌ها شکسته و دوباره می‌سازد و همچنین یک چاپرون لمینال ER به نام کالرتیکولین (Calreticulin) می‌باشد. در این کمپلکس، تاپاسین یک هتروداایمر پایدار با پیوند دی‌سولفید با ERP57 تشکیل داده و انتقال دهنده TAP را در مجاورت مولکول‌های MHC کلاس I می‌آورد که منتظر رسیدن پپتیدهاست. سنتز و به هم پیوستن اجزای مولکول‌های کلاس I، یک روند چند مرحله‌ای است که اتصال پپتید در آن نقش کلیدی دارد. زنجیره‌های α و β دو میکروگلوبولین کلاس I در ER سنتز می‌شوند. تاخوردگی

ساختار پروتئازوم‌ها بر روی پپتیدهایی که تولید می‌شوند تأثیر می‌گذارد. پروتئازوم‌ها اندامک‌هایی هستند که عملکرد سلولی آنها به منظور عرضه آنتی‌ژن سازگار شده است. دو نوع پروتئازوم با اعمال تخصصی در سیستم ایمنی وجود دارند. ایمونوپروتئازوم‌ها (Immunoproteasomes) در سلول‌های ایمنی مانند DC‌ها و سایر APC‌ها حضور دارد. این پروتئازوم‌ها دارای ۳ زیرواحد کاتالیتیک منحصر به فرد به نام‌های $\beta 1i$ ، $\beta 2i$ و $\beta 5i$ در حلقه β هستند. تولید این زیرواحدها باعث تغییر در ویژگی پروتئازوم برای سوبستراها می‌شود، به طوری که پپتیدهای تولید شده در انتهای کربوکسیل خود دارای اسیدهای آمینه آب‌گریز مانند لوسین، والین، ایزولوسین و متیونین یا بنیان‌های بازی مانند لیزین و آرژینین می‌شوند. این نوع از انتهای کربوکسیل پپتیدهایی معمول می‌باشد که با میل اتصالی بالا به مولکول‌های کلاس I متصل می‌شوند. بنابراین، ایمونوپروتئازوم‌ها نقش مهمی را در تولید پپتیدهایی از پروتئین‌های بیگانه دارند که منجر به تحریک سلول‌های $CD8^+$ T می‌شوند. نوع دوم پروتئازوم به دلیل اینکه در سلول‌های اپی‌تلیال تیموسی وجود دارد، تیموپروتئازوم (thymoproteasome) نامیده می‌شود. این پروتئازوم از یک زیرواحد منحصر به فرد به نام $\beta 5t$ تشکیل شده است که توانایی تولید پپتیدهایی را فراهم می‌کند که به طور ضعیفی به مولکول‌های MHC کلاس I متصل می‌شوند. همان‌طور که در فصل ۸ خواهیم دید، این پپتیدها در تیموس از پروتئین‌های خودی مشتق می‌شوند و شناسایی آنها با میل اتصالی پایین برای روند گزینش مثبت دارای اهمیت است چرا که منجر به حفظ سلول‌های T در حال بلوغی می‌شود که به طور قوی آنتی‌ژن‌های بیگانه را شناسایی می‌کنند. در فقدان واحد $\beta 5t$ (مثلاً در موش‌هایی که ژن آن حذف شده است)، سلول‌های $CD8^+$ T نمی‌توانند بالغ شوند. به طور قابل پیش‌بینی، سلول‌های $CD4^+$ T تحت تأثیر قرار نمی‌گیرند، چرا که همان‌طور که بعداً شرح داده خواهد شد، پپتیدهایی که توسط سلول‌های $CD4^+$ T شناسایی می‌شوند، در پروتئازوم تولید نمی‌شوند.

انتقال پپتیدها از سیتوزول به شبکه اندوپلاسمیک (ER)



شکل ۱۵-۶. مسیر MHC کلاس II عرضه آنتی ژن. مراحل پردازش آنتی ژن های خارج سلولی در متن توضیح داده شده است. CLIP: پپتید زنجیره ثابت همراه کلاس II؛ ER: شبکه اندوپلاسمیک؛ I_i: زنجیره ثابت؛ HLA: آنتی ژن لکوسیتی انسان.

بارگیری می شوند دیگر تمایلی به تاپاسین ندارند. بنابراین ملکول های MHC کلاس I بارگیری شده با پپتید از تاپاسین جدا شده و قادر هستند که از ER خارج شده و به سطح سلول منتقل گردند. در غیاب پپتیدهای متصل شده بسیاری از دایمرهای زنجیره α - بتا دو میکروگلوبولین تازه ساخته شده ناپایدار بوده و نمی توانند به صورت مؤثر از ER به کمپلکس گلژی منتقل شوند. این کمپلکس های MHC کلاس I خالی بد تاخورد به سیتوزول منتقل شده و با هضم پروتئازومی حذف می گردند. این فرآیند تحت عنوان تجزیه به واسطه ER نامیده می شود، البته تجزیه واقعی در پروتئازوم ها در سیتوزول صورت می گیرد.

پپتیدهای منتقل شده به درون ER به دو دلیل ترجیحاً به مولکول های MHC کلاس I متصل می شوند ولی نه کلاس II. اول، مولکول های کلاس I تازه سنتز شده به قسمت لومینال کمپلکس بارگذاری کننده پپتید متصل شده و به سرعت به پپتیدهایی که توسط TAP به داخل ER

مناسب زنجیره های α تازه سنتز شده (nascent) به وسیله پروتئین های نگهبان (chaperone) مختلف همچون چپرون غشایی کالکسین انجام می شود. در ER، دایمرهای کلاس I «خالی» (empty) تازه سنتز شده به کمپلکس بارگذاری کننده پپتید متصل باقی می ماند. پپتیدهایی که از طریق TAP وارد ER می شوند و پپتیدهای تولید شده در ER، مانند پپتیدهای سیگنال از پروتئین های غشایی یا ترشحی، اغلب توسط آمینوپپتیداز موجود در ER (ERAP) به اندازه مناسب جهت اتصال به MHC تبدیل می شوند. سپس پپتید قادر خواهد بود به شکاف مولکول MHC کلاس I کنار خود متصل شود. کمپلکس بارگذاری کننده پپتید نه تنها پپتیدها را به ملکول های تازه سنتز شده MHC کلاس I تحویل می دهد، بلکه ترجیحاً پپتیدهایی را که با بیشترین میل اتصالی به ملکول های MHC کلاس I متصل می شوند را نسبت به پپتیدهای متصل شونده با میل اتصالی پایین انتخاب می کند. زمانی که مولکول های MHC کلاس I با پپتیدها

منتقل می‌شوند متصل می‌گردند. دوم، همانطور که بعداً بحث می‌شود، شکاف‌های اتصال به پپتید مولکول‌های MHC کلاس II تازه ساخته شده به وسیله پروتئینی به نام زنجیره ثابت (Invariant chain) مسدود شده‌اند.

بروز سطحی کمپلکس‌های پپتید - MHC کلاس I

مولکول‌های MHC کلاس I متصل به پپتیدها از لحاظ ساختاری پایدار می‌باشند و در سطح سلول بروز می‌کنند. کمپلکس‌های پپتید - MHC کلاس I پایدار که در ER تولید شده‌اند، به وسیله چاپرون‌ها هدایت می‌شوند تا از درون کمپلکس گلژی حرکت کرده و به وسیله وزیکول‌های برون‌بر (exocytic) به سطح سلول انتقال داده شوند. زمانی که کمپلکس‌های پپتید - کلاس I در سطح سلول بروز کردند، ممکن است به وسیله سلول‌های $CD8^+$ اختصاصی آنتی‌ژن پپتیدی شناسایی شوند که CD8 به عنوان کمک پذیرنده نقش ضروری در اتصال به ناحیه غیرپلی‌مورفیک مولکول کلاس I بازی می‌کند. ویروس‌ها و تومورهای متعددی با بکاربردن مکانیسم‌های مختلف با بهم پیوستن MHC کلاس I و حمل پپتید توسط آن مداخله می‌نمایند که تأییدی بر اهمیت این مسیر در ایمنی ضدویروسی و ضد توموری می‌باشد (فصل‌های ۱۶ و ۱۸ را ببینید).

مسیر MHC کلاس II برای عرضه پروتئین‌های تجزیه شده در وزیکول‌های اسیدی

تولید پپتیدهای متصل به MHC کلاس II از آنتی‌ژن‌های اندوسیتوز شده شامل هضم پروتئولیتیک پروتئین‌های وارد شده به اندوزوم‌های انتهایی (late) و لیزوزوم‌ها و اتصال پپتیدها به مولکول‌های MHC کلاس II در این ساختارهای وزیکولی اسیدی است. توالی این وقایع در شکل ۱۵-۶ نشان داده شده است و مراحل مجزا بعداً شرح داده می‌شود.

فرورودن آنتی‌ژن‌های پروتئینی به درون وزیکول‌ها

اکثر پپتیدهای همراه با MHC کلاس II از آنتی‌ژن‌های پروتئینی مشتق می‌شوند که به درون اندوزوم‌ها و لیزوزوم‌های APC فرو برده شده و هضم شده‌اند.

پروتئین‌هایی که به درون وزیکول‌ها فرو برده شده‌اند اغلب شامل پروتئین‌های خارج سلولی برداشت شده با اندوسیتوز، پینوسیتوز، یا فاگوسیتوز می‌باشند، اما همچنین شامل پروتئین‌های سطحی سلول که اندوسیتوز شده و تجزیه شده‌اند و پروتئین‌های داخل سلولی که ممکن است با غشاء پوشیده شده باشند، وزیکولی یا سیتوزولی، نیز باشند که این پروتئین‌ها به طور معمول در طول فرآیند اتوفازی در اتوفازوم‌ها وارد می‌شوند.

APC‌های مختلف می‌توانند به طرق مختلف و با کارایی و ویژگی‌های متفاوت به آنتی‌ژن‌های پروتئینی متصل شوند.

- سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها دارای پذیرنده‌های سطحی مختلفی، مانند لکتین‌ها هستند، که ساختمانهای مشترک بین بسیاری از میکروبها را شناسایی می‌کنند (به فصل ۴ مراجعه کنید). این APC‌ها از پذیرنده‌ها استفاده کرده و به طور مؤثری به میکروبها متصل شده و آنها را به درون خود فرو می‌برند.
- ماکروفاژها نیز پذیرنده برای نواحی Fc آنتی‌بادی‌ها و پروتئین C3b کمپلمان عرضه می‌کنند که به آنتی‌ژن‌هایی که توسط آنتی‌بادی‌ها یا پروتئین‌های کمپلمان اپسونیزه شده‌اند متصل شده و درون‌بری آنتی‌ژن را افزایش می‌دهند.
- نمونه دیگر از پذیرنده‌های اختصاصی بر روی APC‌ها، ایمونوگلوبولین سطحی بر روی سلول‌های B است که به علت میل پیوندی زیاد برای آنتی‌ژن‌ها، به طور مؤثری پروتئین‌هایی را که در غلظت‌های بسیار کم در مایعات خارج سلولی وجود دارند، به درون خود فرو می‌برند (به فصل ۱۲ مراجعه کنید).

پس از اینکه آنتی‌ژن‌های پروتئینی متصل شده به داخل فرو برده شدند، در وزیکول‌های داخل سلولی متصل به غشاء به نام اندوزوم (endosome) مستقر می‌گردند. مسیر اندوزومی حمل پروتئین داخل سلولی به لیزوزوم می‌پیوندد، که وزیکولی متراکم‌تر و متصل به غشاء و حاوی آنزیم می‌باشد. میکروب‌های ذره‌ای به درون وزیکول‌هایی موسوم به فاگوزوم (phagosome) فرو برده می‌شوند که با لیزوزوم

MHC کلاس II می گردند. این فرآیند ممکن است مکانیسمی برای فعال شدن سلول های T یا ریگر $CD4^+$ اختصاصی آنتی ژن ویروس باشد.

هضم پروتئولیتیک آنتی ژن ها در وزیکول های اسیدی

پروتئین های بلعیده شده در اندوزوم های انتهایی و لیزوزوم ها از طریق آنزیماتیک تجزیه شده و پپتیدهایی تولید می کنند که قادرند به شکاف های اتصال به پپتید مولکول های MHC کلاس II متصل شوند. تجزیه آنتی ژن های پروتئینی در وزیکول ها با واسطه پروتئازهایی می باشد که pH مطلوب آنها اسیدی است. فراوانترین پروتئازهای اندوزوم های انتهایی را کاتپسین ها تشکیل می دهند که پروتئازهای تیول و آسپارتیل با ویژگی های وسیع سوبسترای می باشند. چندین کاتپسین نقش مهمی را در تولید پپتید برای مسیر کلاس II ایفا می کنند. پروتئین هایی که به طور نسبی شکسته یا تجزیه شده اند به شکاف مولکول های MHC کلاس II با انتهای باز متصل می شوند و به شیوه آنزیمی بریده می شوند تا به سایز نهایی برسند.

بیوسنتز و انتقال مولکول های MHC کلاس II به اندوزوم ها

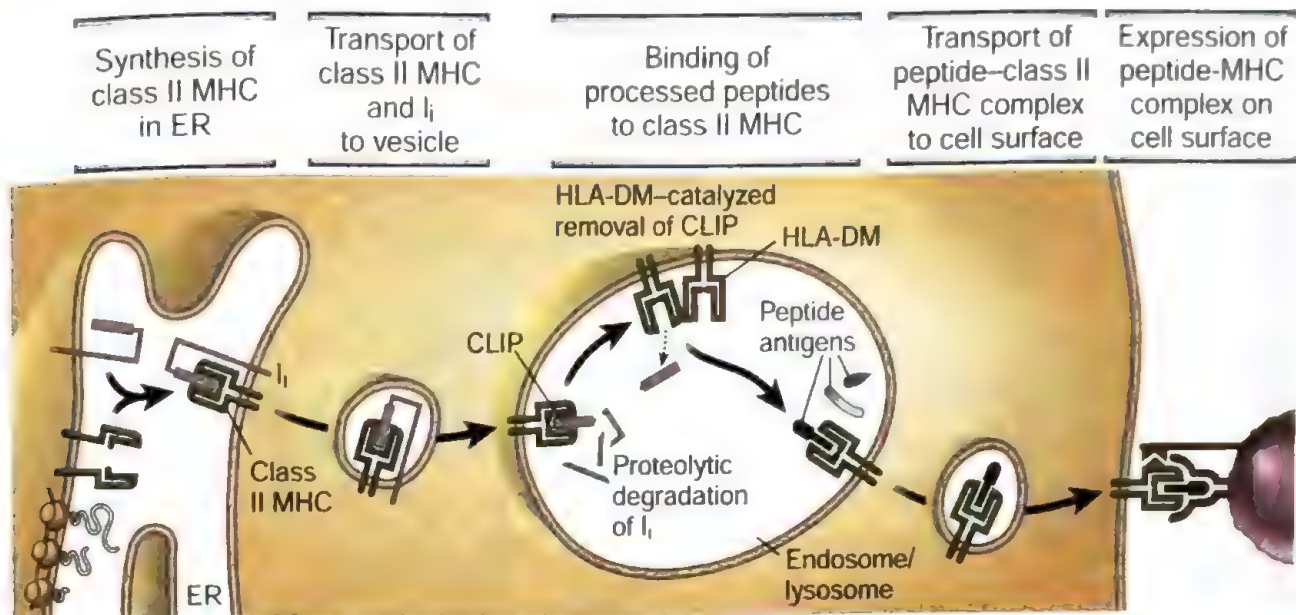
مولکول های MHC کلاس II در ER ساخته می شوند و به همراه پروتئینی به نام زنجیره ثابت (*invariant chain*) (*Ii*) که شکاف اتصال به پپتید مولکول های MHC کلاس II تازه ستر شده را اشغال می کند، به اندوزوم ها منتقل می شوند (شکل ۱۶-۶). زنجیره های α و β مولکول های MHC کلاس II به طور هماهنگ در ER ساخته شده و به یکدیگر می پیوندند. تاخوردگی و به هم پیوستن مولکول های MHC کلاس II به کمک مولکول های نگهبان (*chaperones*) مقیم در ER مانند کالnexin (*calnexin*) انجام می شود. زنجیره ثابت (*Ii*) با *invariant chain* دایمرهای MHC کلاس II در ER همراه می شود و مولکول های کلاس II تازه تشکیل شده را از بخش ترانس گلژی (*trans-Golgi*) به سمت اندوزوم های انتهایی و لیزوزوم هایی که در آنجا پروتئین های بلعیده شده بر اثر تجزیه پروتئولیتیک به پپتید تبدیل می شوند، هدایت

ادغام شده و وزیکول هایی به نام فاگولیزوزوم (*phagolysosome*) یا لیزوزوم ثانویه را ایجاد می کنند. برخی از میکروب ها مانند مایکوباکتریوم و لیسمانیا می توانند در درون فاگوزوم و یا اندوزوم باقی مانده و حتی تکثیر پیدا کنند و به این ترتیب یک منبع مداوم از آنتی ژن ها در ساختارهای وزیکولی ایجاد می نمایند.

پروتئین های دیگری علاوه بر آنهایی که از محیط خارج سلولی بلع شده اند می توانند وارد مسیر MHC کلاس II شوند.

- برخی از پروتئین های ترشحی نیز ممکن است وارد وزیکول های مشابه MHC کلاس II شوند و به جای ترشح، پردازش گردند.
- پروتئین های سیتوپلاسمی و غشایی ممکن است به وسیله مولکول های MHC کلاس II پردازش و عرضه شوند. در برخی از موارد، این روند ناشی از هضم آنزیمی محتویات سیتوپلاسمی به نام خودخواری (*autophagy*) می باشد. در این مسیر پروتئین های سیتوپلاسمی در درون وزیکول های متصل به غشاء به نام اتوفافوزوم (*autophagosome*) محصور می شوند، که این وزیکول ها با لیزوزوم آمیخته شده و سبب تجزیه پروتئولیتیک پروتئین های سیتوپلاسمی می گردند. پپتیدهای تولید شده در این مسیر همانند پپتیدهای مشتق از آنتی ژن های بلعیده شده و هضم شده به سمت ساختمان وزیکولی حرکت می کنند. اتوفازی اصولاً مکانیسمی برای هضم پروتئین های سلولی و بازیافت محصولات آنها به عنوان منبع غذایی در زمان استرس است. همچنین در نابود کردن میکروب های داخل سلولی که در وزیکول ها محصور شده و به لیزوزوم ها منتقل شده اند مشارکت می نماید.

- برخی از پپتیدهای همراه MHC کلاس II از پروتئین های غشایی مشتق شده اند که ممکن است به داخل مسیر پروتئین های خارج سلولی اندوسیتوز شده وارد شده و بازیافت شده باشند. بنابراین حتی ویروس هایی که در داخل سیتوپلاسم سلول های آلوده تکثیر می شوند می توانند پروتئین هایی تولید کنند که به پپتیدهایی تجزیه می شوند که وارد مسیر عرضه آنتی ژن



شکل ۱۶-۶. اعمال زنجیره‌های ثابت همراه با MHC کلاس II و HLA-DM. مولکول‌های کلاس II متصل به زنجیره ثابت یا CLIP به درون اندوزوم‌های نهایی و لیزوزوم‌ها منتقل می‌شوند جایی که I_i تخریب شده و CLIP باقیمانده توسط عملکرد DM برداشته می‌شود. سپس پپتیدهای آنتی‌ژنی تولید شده در این وزیکول‌ها قادر خواهند بود به مولکول‌های کلاس II متصل شوند. پروتئین شبه کلاس II دیگری به نام HLA-DO می‌تواند حذف کاتالیتیک CLIP را توسط DM تنظیم کند (نشان داده نشده است). CIIV: وزیکول کلاس II؛ ER: شبکه اندوپلاسمیک؛ I_i: زنجیره ثابت.

آنتی‌ژنی مواجه می‌شوند که توسط پروتئولیز پروتئین‌های اندوسیتوز شده در لیزوزوم‌ها ایجاد شده‌اند، و اتصال پپتید-MHC در داخل وزیکول‌ها صورت می‌گیرد.

اتصال پپتیدهای پردازش شده به مولکول‌های MHC کلاس II در وزیکول‌ها

در درون وزیکول‌های اندوزومی / لیزوزومی، I_i به وسیله اثر توأم آنزیم‌های پروتئولیتیک و مولکول HLA-DM از مولکول‌های MHC کلاس II جدا می‌شود، و پپتیدهای مشتق از آنتی‌ژن‌های پروتئینی قادر خواهند بود تا به شکاف‌های اتصال به پپتید موجود در مولکول‌های کلاس II متصل شوند (به شکل ۱۶-۶ نگاه کنید). گرچه مولکول‌های MHC کلاس II تقریباً به پروتئین‌های موجود در لیزوزوم مقاوم هستند، I_i در این قسمت تجزیه می‌شود. آنزیم‌های پروتئولیتیک مشابهی که سبب به وجود آمدن پپتیدها از پروتئین‌های بلعیده شده می‌شوند، مانند کاتپسین، روی I_i نیز اثر می‌کنند و فقط یک قطعه ۲۴ اسید آمینه‌ای به نام پپتید زنجیره ثابت اتصال یافته به کلاس

می‌کند. همچنین از حرکت ملکول‌های MHC کلاس II به سطح سلول جلوگیری می‌کند. زنجیره ثابت یک ترایمر، متشکل از سه زیرواحد ۳۰ کیلودالتونی است، هر زیر واحد به یک هتروداایمر MHC αβ کلاس II تازه سنتز شده، متصل می‌گردد به طوری که از جایگیری پپتید در شکاف حاصل از زنجیره‌های α و β جلوگیری می‌کند و مانع از پذیرش پپتید توسط شکاف می‌گردد. در نتیجه مولکول‌های MHC کلاس II قادر به اتصال و عرضه پپتیدهایی که در ER با آنها مواجه می‌شوند، نخواهند بود و چنین پپتیدهایی را جهت پیوستن به مولکول‌های MHC کلاس I باقی می‌گذارند (قبلاً توضیح داده شده است). مولکول‌های MHC کلاس II در وزیکول‌ها از ER به سمت گلژی منتقل می‌شوند. وزیکول‌ها که دارای کمپلکس MHC-I_i کلاس II هستند از بخش ترانس گلژی جوانه زده و به لیزوزوم‌ها منتقل می‌شوند. در این مسیر وزیکول‌هایی که مولکول‌های کلاس II را از ER خارج می‌کنند با وزیکول‌های اندوسیتیک حاوی آنتی‌ژن‌های فرو برده شده و پردازش شده برخورد کرده و با آنها آمیخته می‌گردند. بنابراین مولکول‌های کلاس II با پپتیدهای

منجر به تعویض و عرضه پپتید کارآمدتری می شود. HLA-DO همانند یک چاپرون برای HLA-DM عمل می کند.

چون قسمت های انتهایی شکاف اتصال پپتید - MHC کلاس II باز هستند، پپتیدهای بزرگ می توانند به آنها متصل شوند و سپس به وسیله آنزیم های پروتئولیتیک "بریده" شوند تا به اندازه مناسب برای شناخت به وسیله سلول T برسند. در نتیجه، اندازه پپتیدهای عرضه شده که متصل به مولکول های MHC کلاس II سطح سلول هستند معمولاً به ۱۰-۳۰ اسید آمینه محدود می شود که مشخصاً به وسیله مرحله برش (trimming step) ایجاد شده اند.

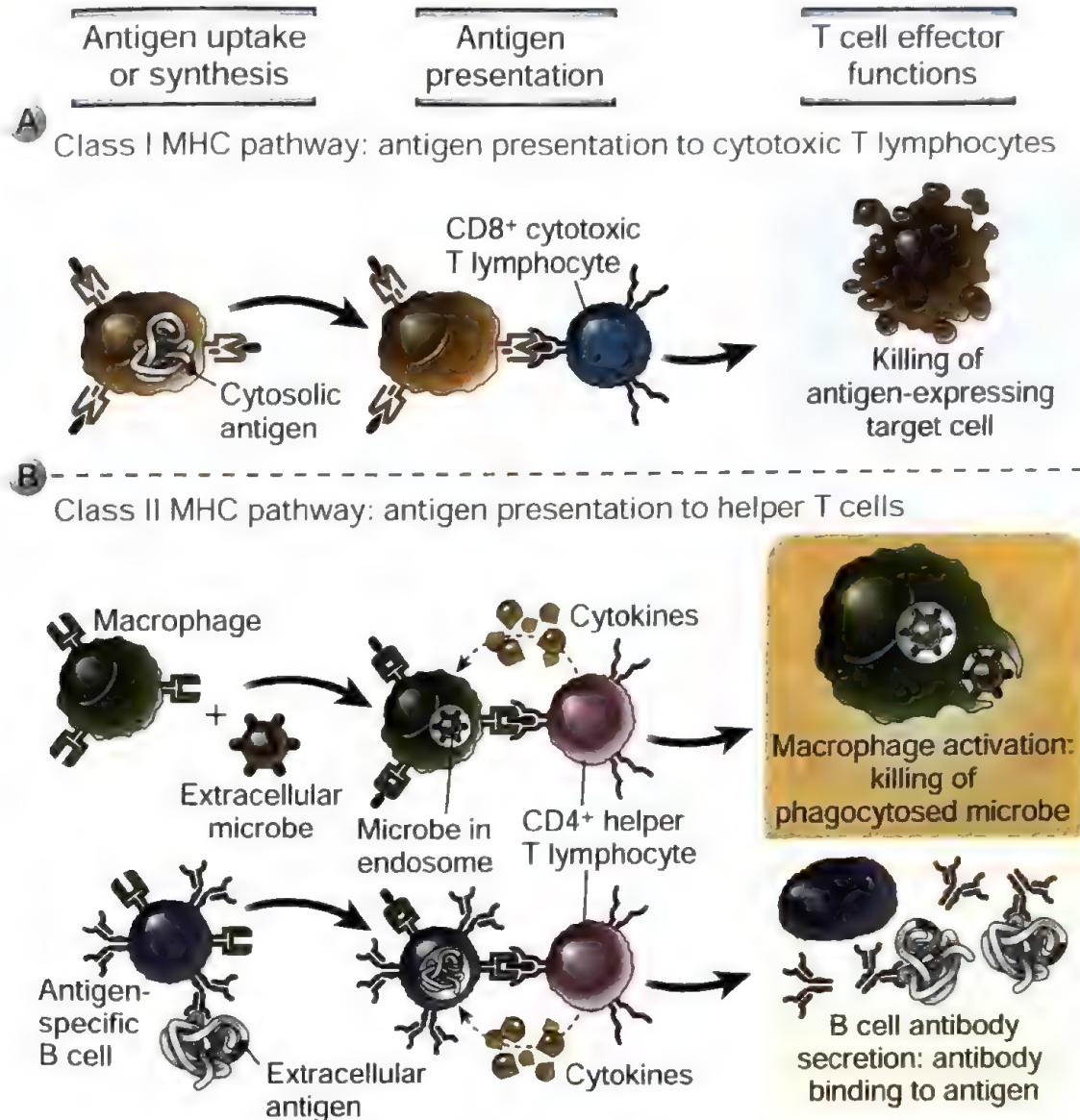
بروز کمپلکس های پپتید - MHC کلاس II روی سطح سلول

مولکول های MHC کلاس II پس از اتصال به پپتیدها پایدار شده و کمپلکس های پایدار پپتید - کلاس II به سطح APC حمل می شوند و در آنجا برای شناسایی توسط سلول های $CD4^+ T$ عرضه می گردند. تصور می شود که انتقال کمپلکس های پپتید - MHC کلاس II به سطح سلول توسط ادغام زوائد ویکوتوبولار لیزوزوم با غشاء پلاسمایی صورت می گیرد. در نتیجه کمپلکس های MHCII با رگذاری شده به سطح سلول منتقل می شوند. به محض این که کمپلکس های پپتید کلاس II روی سطح APC بارز شدند توسط سلول های $CD4^+ T$ اختصاصی آنتی ژن پپتیدی شناسایی می شوند و در این شناسایی کمک پذیرنده $CD4$ نقش اساسی در اتصال به نواحی غیر پلی مورف مولکول کلاس II به عهده دارد.

سطح غشایی MHC کلاس II - پپتید از طریق تعدیل تجزیه MHC کلاس II تنظیم می گردد. مولکول های MHC کلاس II به طور نرمال به وسیله سیستم یوبی کوئیتین - پروتئازوم بازیافت شده و تجزیه می شوند. یک یوبی کوئیتین E3 لیگاز به نام MARCH-1 انتهای مولکول های MHC کلاس II را شناسایی می کند و آنها را مورد هدف تجزیه قرار می دهد. بروز MARCH-1 در APC ها در پاسخ به میکروب ها و سایتوکاین های تولید شده در طی عفونت ها خاموش می شود و از این رو سطح کمپلکس های MHC-II - پپتید مربوطه در سطح سلول افزایش می یابد.

II (class II associated invariant chain peptide [CLIP]) را باقی می گذارند؛ که در شکاف اتصال پپتید جای می گیرد. تجزیه آنزیمی قسمت غشاء گذر و انتهای سیتوزولی Li مانع از اتصال مولکول های MHC کلاس II به غشای لیزوزومی شده و این امر باعث می شود تا کمپلکس های MHC - پپتید (و برخی از کمپلکس های باقی مانده MHCII-CLIP) از وزیکول های اسیدی تخریب کننده خارج شده و به سطح سلول منتقل شوند.

مولکول های HLA-DM گنجینه پپتیدهای عرضه شده را به شیوه ای ویرایش می کنند که پپتیدهای با میل اتصال بالا بتوانند به مولکول های MHC کلاس II متصل شوند. برداشت CLIP و جایگزینی آن با یک پپتید آنتی ژنیک با میل ترکیبی بیشتر در لیزوزوم به وسیله مولکولی به نام HLA-DM (DM نیز نامیده می شود، یا H-2M در موش) انجام می گیرد که به وسیله MHC کد می شود و ساختاری بسیار مشابه با مولکول های MHC کلاس II دارد و همراه با مولکول های کلاس II در اندوزوم های خاصی یافت می شود. برخلاف مولکول های MHC کلاس II، مولکول های DM پلی مورفیک نیستند، و در سطح سلول بروز نمی کنند. DM به زنجیره β ی مولکول های MHC کلاس II در ناحیه ای که این زنجیره شکاف متصل شونده به پپتید را شکل می دهد متصل می شود و پپتیدهای با اتصال ضعیف را از ناحیه شکاف جدا می کند. بنابراین به عنوان یک مولکول مبادله کننده پپتید (peptide exchanger) عمل می نماید و برداشت CLIP و اضافه شدن پپتیدهای مشتق شده از آنتی ژن های پروتئینی با میل ترکیبی بیشتر را به مولکول های MHC کلاس II تسهیل می کند. پپتیدهایی که با میل اتصال بالا به مولکول های MHC متصل می شوند نمی توانند توسط DM جابجا شوند. بنابراین، حضور DM برای انتخاب پپتیدهایی که به طور قوی به مولکول های MHC در هر فرد متصل می شوند و عرضه این پپتیدها به سلول های T اهمیت دارد. مولکول شبه MHC کلاس II دایمر دیگری به نام HLA-DO، به HLA-DM در لیزوزوم ها متصل می شود و عملکرد DM را به طور منفی تنظیم می کند. DM تعویض پپتید را تنها پس از آزادسازی DO انجام می دهد. سطح DM، اما نه DO، در پاسخ به سایتوکاین ها و محرک های دیگر تولید شده در طی عفونت ها افزایش می یابد که این امر



شکل ۱۷-۶. عرضه آنتی‌ژن‌های خارج سلولی و سیتوزولی به زیررده‌های مختلف سلول‌های T اجرایی. A. آنتی‌ژن‌های سیتوزولی توسط سلول‌های هسته‌دار به $CD8^+$ CTL‌های عرضه می‌شوند که سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن را لیز می‌کنند (می‌کشند). B. آنتی‌ژن‌های خارج سلولی توسط ماکروفاژها یا لنفوسیت‌های B به لنفوسیت‌های T یاریگر $CD4^+$ عرضه می‌شوند که آنها نیز ماکروفاژها یا سلول‌های B را تحریک کرده و آنتی‌ژن‌های خارج سلولی را از بین می‌برند.

پاسخ‌های سلول T در برابر آنتی‌ژن‌های مختلف و انواع آنتی‌ژن‌هایی که توسط سلول‌های T شناسایی می‌شوند، بررسی خواهیم کرد.

ماهیت پاسخ‌های سلول T اجرایی
عرضه پروتئین‌های سیتوزولی و وزیکولی به ترتیب از طریق مسیرهای MHC کلاس I و کلاس II تعیین می‌کند

اهمیت فیزیولوژیک عرضه آنتی‌ژن به همراه MHC

تاکنون ما در مورد ویژگی لنفوسیت‌های T $CD4^+$ و $CD8^+$ برای آنتی‌ژن‌های پروتئینی بیگانه در کنار MHC و نیز مکانیسم‌هایی که از طریق آنها، کمپلکس‌های پپتید-مولکول MHC تولید می‌شوند، صحبت کرده‌ایم. در این قسمت، تأثیر عرضه آنتی‌ژن توسط MHC را بر ماهیت

توالی های خطی اسید آمینه ای آنتی ژن، ویژگی خواهند داشت. این توالی ها را شاخص ها یا اپی توپ های غالب ایمنی (immunodominant epitopes) می نامند. پروتئازهای شرکت کننده در پردازش آنتی ژن ها، قادر هستند که از پروتئین های طبیعی تعداد متغیری از پپتیدها را تولید کنند و فقط برخی از این پپتیدها دارای خصوصیات می باشند که می توانند به مولکول های MHC موجود در هر فردی متصل شوند (شکل ۱۸-۶). تعیین اساس ساختاری اپی توپ های غالب ایمنی، دارای اهمیت می باشد، زیرا این مسئله به ما امکان دستکاری (manipulation) سیستم ایمنی با پپتیدهای صناعی را می دهد. کاربرد واضح این دانش، طراحی واکسن ها می باشد. برای نمونه، می توان یک پروتئین ویروسی را از نظر وجود توالی اسید آمینه ای که باعث تشکیل اپی توپ های غالب ایمنی معمول می شود و می تواند با میل ترکیبی بالا به مولکول های MHC اتصال یابد، مورد بررسی قرار داد. چنین بررسی هایی می تواند به صورت تجربی و یا *in silico* انجام شود. پپتیدهای صناعی حاوی این اپی توپ ها را می توان به عنوان یک واکسن مؤثر برای ایجاد پاسخ های سلول T در مقابل پپتیدهای ویروسی عرضه شده بر روی سلول های آلوده به کار برد. به طور مشابه، پپتیدهای تولید شده توسط ژن های جهش یافته در سرطان ها به منظور ارزیابی توانایی آنها در اتصال به مولکول های MHC کلاس I در هر بیمار مبتلا به سرطان بررسی شده اند. پپتیدهایی که متصل می شوند به احتمال زیاد ایمنی ضد توموری را در آن بیمار تحریک می کنند (فصل ۱۸ را ببینید).

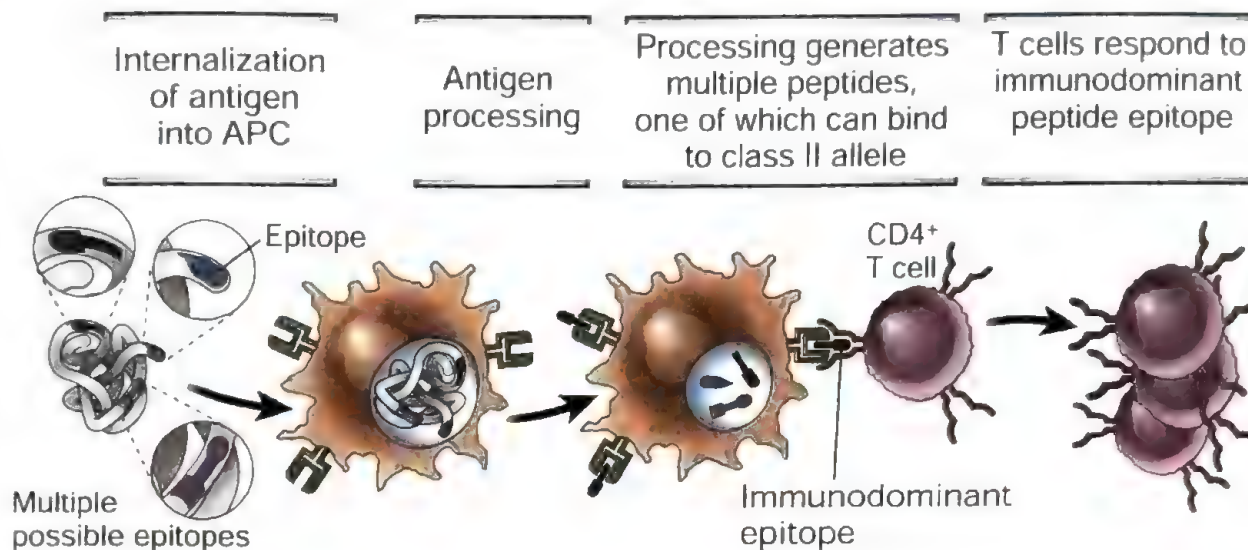
● **بروز آلل های خاص MHC کلاس II در یک فرد، توانایی وی را در پاسخ دهی به آنتی ژن های خاص تعیین می کند.** همانطور که قبلاً بحث شد، اکنون می دانیم، ژن های پاسخ ایمنی (Ir) که پاسخ های آنتی بادی را کنترل می کنند، ژن های ساختاری MHC کلاس II هستند. چون مولکول های MHC کلاس II گوناگون که توسط آلل های متفاوتی تولید شده اند، از نظر توانایی اتصال به پپتیدهای آنتی ژنی مختلف و بنابراین تحریک سلول های T یاریگر اختصاصی با هم تفاوت دارند، می توانند بر پاسخ دهی سیستم ایمنی تأثیر

که کدام زیرگروه از سلول های T به آنتی ژن های موجود در این دو مخزن پروتئینی پاسخ خواهند داد و اساساً با عملکرد سلول های T در ارتباط است (شکل ۱۷-۶). آنتی ژن های سنتز شده در داخل، مانند پروتئین های توموری یا ویروسی، در سیتوپلاسم قرار دارند و توسط CTL های $CD8^+$ محدود به کلاس I شناسایی می شوند که سلول های تولیدکننده آنتی ژن های داخل سلولی را از بین می برند. برعکس آنتی ژن های خارج سلولی معمولاً به وزیکول های اندوزومی منتهی می شوند و سلول های $CD4^+$ T محدود به کلاس II را فعال می کنند زیرا پروتئین های وزیکولی به پپتیدهای متصل به کلاس II پردازش می شوند. سلول های $CD4^+$ T به عنوان یاریگر عمل کرده تا سلول های B را جهت تولید آنتی بادی و ماکروفاژها را جهت افزایش فعالیت فاگوسیتی تحریک نمایند، هر دو مکانیسم جهت حذف آنتی ژن های خارج سلولی به کار می روند. بنابراین آنتی ژن های میکروب هایی که در مناطق مختلف سلولی وجود دارند به صورت انتخابی باعث تحریک پاسخ های سلول T می شوند که حداکثر تأثیر را در حذف آن نوع میکرب داشته باشند. این فرآیند بسیار با اهمیت است زیرا پذیرنده های آنتی ژنی CTL ها و سلول های T یاریگر نمی توانند بین میکروب های داخل و خارج سلولی تفاوت قائل شوند. با تفکیک پپتیدهای مشتق از این نوع میکروب ها، مولکول های MHC، زیرگروه های سلول های $CD4^+$ T و $CD8^+$ را جهت پاسخ علیه میکروب ها راهنمایی می کنند به طوری که هر زیرگروه به بهترین نحو دفاع کند.

ایمنی زائی آنتی ژن های پروتئینی

مولکول های MHC ایمنی زایی آنتی ژن های پروتئینی را از دو طریق مرتبط به هم تعیین می کنند.

● **اپی توپ های کمپلکس پروتئین ها که باعث ایجاد قوی ترین پاسخ های سلول T می شوند، پپتیدهایی هستند که از طریق پروتئولیز در درون APC ها تولید شده اند و اکثر آنها با بیشترین تمایل به مولکول های MHC متصل می شوند.** اگر فردی با یک آنتی ژن پروتئینی ایمونیزه شود، در بسیاری موارد، اکثریت سلول های T پاسخ دهنده برای یک یا تعداد کمی از



شکل ۱۸-۶. پپتیدهای غالب در ایمنی. آنتی‌ژن‌های پروتئینی پردازش شده پپتیدهای متعددی تولید می‌کنند. پپتیدهای غالب ایمنی آنهایی هستند که بهترین اتصال را با مولکول‌های MHC کلاس I و II در دسترس برقرار می‌کنند. تصویر نشان می‌دهد که یک آنتی‌ژن خارج سلولی یک پپتید متصل به کلاس II را تولید می‌کند، اما باید توجه داشت که پپتیدهای ناشی از آنتی‌ژن‌های سیتوزولی نیز به همین ترتیب توسط مولکول‌های MHC کلاس I عرضه می‌شوند. APC: سلول عرضه کننده آنتی‌ژن؛ MHC: کمپلکس سازگاری نسجی اصلی.

سلول T می‌شود (اصطلاحاً واکنش‌های ازدیاد حساسیت گفته می‌شود؛ فصل ۱۹). چندین راه وجود دارد که این آنتی‌ژن‌های غیرپپتیدی به وسیله سلول‌های $CD4^+$ T و $CD8^+$ T محدود به MHC شناسایی شوند. تصور می‌شود برخی از مواد شیمیایی پپتیدهای خودی یا مولکول‌های MHC را به طور کوالان تغییر می‌دهند، و مولکول‌های تغییر یافته‌ای را ایجاد می‌کنند که به عنوان بیگانه شناسایی می‌شوند. مواد شیمیایی دیگر به صورت غیرکوالان به مولکول‌های MHC متصل شده و ساختار شکاف متصل شونده به پپتید را تغییر می‌دهند به طوری که مولکول MHC پپتیدهایی را نمایش می‌دهد که به طور طبیعی عرضه نمی‌شدند، و در نتیجه این کمپلکس‌های پپتید-MHC به عنوان بیگانه قلمداد می‌شوند.

چند زیرگروه کوچک از سلول‌های T قادرند آنتی‌ژن‌های غیرپروتئینی را بدون دخالت مولکول‌های MHC کلاس I و II شناسایی کنند. بنابراین این جمعیت‌های سلولی یک استثنا می‌باشند برای این قانون، که سلول‌های T تنها می‌توانند پپتیدهای همراه MHC را شناسایی کنند. از این جمعیت‌های سلولی، سلول‌های NKT و سلول‌های $\gamma\delta$ T بهتر شناخته شده‌اند.

سلول‌های NKT هر دو مارکرهای مشخصه سلول کشنده

بگذارند. پیامد به ارث رسیدن یک آلل MHC خاص به ماهیت آنتی‌ژن‌های پپتیدی که می‌توانند به مولکول MHC کد شده توسط آن آلل متصل شوند، بستگی دارد. به عنوان مثال، اگر آنتی‌ژن پپتیدی از ragweed pollen باشد، افرادی که مولکول MHC کلاس II دارای توانایی اتصال به پپتید را بیان می‌کنند، از نظر ژنتیکی مستعد به واکنش‌های آلرژیک در برابر pollen هستند. برعکس، برخی افراد که به واکسن‌ها (مانند واکسن آنتی‌ژن سطحی ویروس هپاتیت B) پاسخ نمی‌دهند، به صورت قابل پیش‌بینی، به این علت است که مولکول‌های HLA آنها نمی‌توانند به پپتیدهای اصلی آنتی‌ژن متصل شده و آنها را عرضه کنند.

عرضه آنتی‌ژن‌های غیرپروتئینی به سلول‌های T

سلول‌های T مولکول‌های کوچک حتی یون‌ها را نیز با محدودیت به MHC شناسایی کرده و بر علیه آنها واکنش می‌دهد. در حقیقت، برخورد با برخی مولکول‌های کوچک که به عنوان داروهای درمانی استفاده می‌شوند و فلزاتی مانند نیکل و بریلیم گاهی منجر به ایجاد واکنش‌های پاتولوژیک

اصلی (MHC) بر سطح سلول های عرضه کننده آنتی ژن (APC) عرضه شده باشد را شناسایی می کنند. لنفوسیت های T یاریگر $CD4^+$ آنتی ژن ها را همراه با مولکول های MHC کلاس II و CTL های $CD8^+$ آنتی ژن ها را همراه با مولکول های MHC کلاس I شناسایی می کنند.

● APC ها آنتی ژن های پروتئینی را به دام انداخته، آن ها را پردازش می کنند و به صورت پپتیدهای همراه با MHC به سلول های T عرضه می کنند. سلول های دندریتیک مؤثرترین APC ها جهت آغاز پاسخهای اولیه هستند و سلول های T بکر را فعال می کنند و ماکروفاژها و سلول های B به ترتیب آنتی ژن ها را به سلول های T یاریگر در فاز اجرایی پاسخ های ایمنی سلولی و ایمنی هومورال عرضه می نمایند. تمام سلول های هسته دار، پپتیدهای مشتق شده از پروتئین های سیتوزولی همچون آنتی ژن های ویروسی و توموری را همراه با کلاس I به سلول های $CD8^+$ T عرضه می کنند.

● سلول های دندریتیک آنتی ژن ها را از جایگاه های ورود آنها (معمولاً از طریق اپی تلایال) یا محل تولید آنها (در بافت ها) به دام انداخته و سپس این آنتی ژن ها را به اندام های لنفاوی ثانویه (محیطی) منتقل می کنند. سلول های T بکر که در سرتاسر این اندام ها بازگردش دارند، آنتی ژن ها را شناسایی کرده و پاسخ های ایمنی اولیه در این اندام ها القا می گردد.

● MHC ناحیه ژنتیکی وسیعی است که مولکول های MHC کلاس I و II بسیار پلی مورف و بیان شده به صورت هم غالب را کد می کنند.

● مولکول های MHC کلاس I از یک زنجیره α (یا سنگین) که به یک پلی پپتید غیر پلی مورفیک بنام β_2 میکروگلوبولین به صورت غیر کووالان متصل شده، تشکیل یافته اند. مولکول های کلاس II از دوز زنجیره پلی مورف کد شده در ناحیه MHC، یک زنجیره α و یک زنجیره β تشکیل شده اند. هر دو کلاس مولکول های MHC از شکاف اتصال به پپتید خارج سلولی، یک منطقه شبه Ig غیر پلی مورفیک، یک ناحیه غشاء گذر و یک ناحیه سیتوپلاسمی تشکیل شده اند. شکاف اتصال به پپتید در مولکول های MHC را مارپیچ های α و کف

طبیعی (NK) و لنفوسیت T را بیان می کنند و پذیرنده های سلول T از نوع $\alpha\beta$ را با تنوع بسیار کمی بارز می کنند (فصل ۱۰ را ببینید). سلول های NKT لیپیدها و گلیکولیپیدهای عرضه شده به وسیله مولکول های MHC شبه کلاس I «غیرکلاسیک» به نام $CD1$ را شناسایی می کنند. پروتئین های $CD1$ بسیاری در انسان و موش بارز می شوند. با وجود این که مسیرهای نقل و انتقال داخل سلولی این مولکول ها دارای تفاوت های اندکی هستند، ولی تمام مولکول های $CD1$ با یک مکانیسم یکسان به مولکول های لیپیدی متصل شده و آنها را عرضه می کنند. مولکول های $CD1$ تازه سنتز شده لیپیدهای سلولی را برداشته و آنها را به سطح سلول حمل می کنند. از اینجا، کمپلکس های لیپید - $CD1$ به داخل اندوزوم ها یا لیزوزوم ها اندوسیتوز می شوند که در آنجا لیپیدهایی که قبلاً از محیط خارجی وارد شده اند، به دام انداخته می شوند و کمپلکس های جدید لیپید - $CD1$ به سطح سلول برگردانده می شوند. بنابراین، مولکول های $CD1$ آنتی ژن های لیپیدی اندوسیتوز شده را بدون پردازش واضح حین بازیافت و عرضه آنها، دریافت می کنند. سلول های NKT که آنتی ژن های لیپیدی را شناسایی می کنند می توانند در دفاع علیه میکروب ها به ویژه مایکوباکتری ها (که غنی از اجزای لیپیدی هستند) نقش داشته باشند.

سلول های $T\gamma\delta$ جمعیت کوچکی از سلول های T هستند که پروتئین های پذیرنده آنتی ژنی مشابه اما نه یکسان با سلول های $CD4^+$ T و $CD8^+$ T را بارز می کنند (فصل ۱۰ را ببینید). سلول های $T\gamma\delta$ بسیاری از انواع آنتی ژن ها شامل برخی پروتئین ها و لیپیدها و نیز مولکول های فسفریله شده کوچک و آمین های آلکیل را شناسایی می کنند. این آنتی ژن ها به وسیله مولکول های MHC نمایش داده نمی شوند و سلول های $\gamma\delta$ محدود به MHC نیستند. مشخص نشده است که آیا نوع خاصی از سلول یا سیستم نمایش آنتی ژن برای عرضه آنتی ژن به این سلول ها مورد نیاز است یا خیر.

خلاصه

● پذیرنده های آنتی ژنی اکثر سلول های T فقط پپتیدهایی را که توسط مولکول های کمپلکس سازگاری نسجی

تحریک نسخه برداری ژن های MHC می شوند، افزایش می یابد.

• پردازش آنتی ژن به معنای تبدیل پروتئین های طبیعی به پپتیدهای همراه MHC می باشد. این روند شامل ورود آنتی ژن های پروتئینی برون زاد به درون و زیکول های APC ها یا سنتز آنتی ژنها در سیتوزول، تجزیه پروتئولیتیک این پروتئین ها به پپتیدها، اتصال پپتیدها به مولکول های MHC و عرضه کمپلکس های MHC- پپتید بر سطح APC ها جهت شناسایی توسط سلول های T می باشد. بنابراین، هر دو دسته پروتئین های خارج سلولی و داخل سلولی از طریق این مسیرهای پردازش آنتی ژن برداشت می شوند و پپتیدهای مشتق از پروتئین های بیگانه و پروتئین های طبیعی خودی به وسیله مولکول های MHC برای مراقبت توسط سلول های T عرضه می شوند.

• برای مسیر MHC کلاس I، آنتی ژن های پروتئینی در پروتئازوم تجزیه شده و پپتیدهای که قادر به اتصال به مولکول های کلاس I هستند، تولید می شوند. اکثر این آنتی ژن ها در سیتوزول ساخته شده اند و یا از میکروبها یا وریکول ها به داخل سیتوزول منتقل شده اند. پپتیدها توسط یک انتقال دهنده وابسته به ATP به نام انتقال دهنده مرتبط با پردازش آنتی ژن (TAP)، از سیتوپلاسم به طرف شبکه اندوپلاسمی (ER) منتقل می شوند. دایمرهای β_2 میکروگلوبولین- MHC کلاس I تازه سنتز شده در ER به کمپلکس بارگذاری پپتید حاوی TAP متصل شده و پپتیدهای منتقل شده به ER را دریافت می کنند. مولکول های کلاس I پس از اتصال به پپتیدها، پایدار گشته و از ER خارج می شوند و از طریق کمپلکس گلژی به طرف سطح سلول حرکت می کنند.

• APC های تخصص یافته، عمدتاً DC ها، سلول های آلوده به ویروس یا تومور را فرو می برند و آنتی ژن های آنها را به منظور عرضه توسط مولکول های MHC کلاس I به درون سیتوزول منتقل می کنند. این روند، عرضه متقاطع نامیده می شود که DC ها را قادر می سازد تا پاسخ های سلول $CD8^+$ T را بر علیه آنتی ژن های سلول های بلعیده شده آغاز کنند.

• برای مسیر MHC کلاس II، پروتئین های خارج سلولی

آن را صفحه چین دار β با ۸ رشته ناهمسو تشکیل داده است. بنیان های پلی مرف مولکول های MHC داخل دومین متصل شونده به پپتید قرار دارند.

• دومین های شبه Ig مولکول های کلاس I و II شامل جایگاه های اتصال برای به ترتیب کمک پذیرنده های $CD4$ و $CD8$ سلول های T می باشند.

• عملکرد مولکول های MHC کلاس I و II اتصال به آنتی ژن های پپتیدی بوده و آنها را برای شناسایی به لنفوسیت های T ویژه آنتی ژن عرضه می کنند. آنتی ژن های پپتیدی همراه با مولکول های کلاس I توسط CTL های $CD8^+$ و آنتی ژن های پپتیدی همراه با مولکول های کلاس II به وسیله سلول های $CD4^+$ T شناسایی می شوند. مولکول های MHC در یک زمان تنها به یک پپتید متصل می شوند. هر مولکول MHC ویژگی گسترده ای برای پپتیدها دارد و می تواند به پپتیدهای متعددی متصل شود که ویژگی های ساختمانی مشترکی چون واحدهای قلاب شونده دارند.

• شکاف اتصال به پپتید در مولکول های کلاس I پپتیدهایی به طول ۶-۱۶ اسید آمینه را در خود جای می دهد اما شکاف مولکول های MHC کلاس II پپتیدهای بزرگتری (به طول ۳۰ اسید آمینه یا بیشتر) را در خود جای می دهد. برخی از بنیان های پلی مورفیک MHC با ایجاد ساختمان هایی به نام "pockets" که با واحدهای مکمل پپتید اتصال به نام واحدهای قلاب شونده واکنش می دهند، ویژگی اتصال برای پپتیدها را تعیین می کنند. سایر واحدهای پلی مورفیک MHC و برخی از واحدهای پپتیدی در اتصال به مولکول های MHC شرکت نمی کنند، بلکه ساختمان شناسایی شونده توسط سلول های T را تشکیل می دهند.

• مولکول های MHC کلاس I بر روی همه سلول های هسته دار بروز می کنند، اما مولکول های کلاس II اساساً بر روی سلول های عرضه کننده آنتی ژن تخصصی مانند سلول های دندریتیک، ماکروفاژها، لنفوسیت های B و تعداد کمی از سلول های دیگر از جمله سلول های اندوتلیال و سلول های اپی تلیال تیموس بارز می شوند. بروز محصولات ژنی MHC با محرک های ایمنی و التهابی به ویژه سایتوکاین هایی چون $IFN-\gamma$ که باعث

SELECTED READINGS

*Indicates publications of historical interest, generally reporting the discovery of a phenomenon or process that was later shown to be of fundamental importance in the immune system. Many (but not all) of these discoveries led to Nobel Prizes for the discoverer(s). The nature of the discovery is summarized briefly in each reference.

The Role of Dendritic Cells in Antigen Capture and Presentation

Anderson DA, Murphy KM, Brisen CG. Development, diversity and function of dendritic cells in mouse and human. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2018;10:a028613.

Eisenbarth SC. Dendritic cell subsets in T cell programming: location dictates function. *Nat Rev Immunol.* 2019;19:89-103.

*Steinman RM, Cohn ZA. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. I. Morphology, quantitation, tissue distribution. *J Exp Med.* 1973;137:1142-1162. (The discovery of dendritic cells as a unique cell type in lymphoid organs, laying the foundation for much of our current understanding of the biology of these cells and their critical roles in immune responses. Steinman received the Nobel prize for his work. See <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2011/steinman/lecture>.)

Teijeira A, Russo E, Halin C. Taking the lymphatic route: dendritic cell migration to draining lymph nodes. *Semin Immunopathol.* 2014;36:261-274.

Worbs T, Hammerschmidt SI, Forster R. Dendritic cell migration in health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2017;17:30-48.

Discovery of the Major Histocompatibility Complex and Its Function

*Dausset J, Brex J. Identical nature of the leucocyte antigens detectable in monozygotic twins by means of immune iso-leuco-agglutinins. *Nature.* 1957;180:1430. (Demonstration that production of leukocyte-reactive antibodies, now known to be anti-HLA antibodies, is under genetic control, later shown to be because different individuals inherit and express different HLA alleles. Dausset received the Nobel prize for this work. See <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1980/dausset/lecture>.)

*Levine BB, Ojeda A, Benacerraf B. Basis for the antigenicity of hapten-poly-d-lysine conjugates in random-bred guinea pigs. *Nature.* 1963;200:544-546. (The discovery of the genetic control of antibody responses, later shown to be related to the inheritance of particular MHC alleles. Benacerraf received the Nobel Prize for this work. See <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1980/benacerraf/lecture>.)

*McDevitt HO, Tyan ML. Genetic control of the antibody response in inbred mice: transfer of response by spleen cells and linkage to the major histocompatibility (H-2) locus. *J Exp Med.* 1968;128:1-11. (The demonstration that the genes that control antibody responses are MHC genes.)

*Snell GD. Methods for the study of histocompatibility genes. *J Genet.* 1948;49:87-108. (The creation of inbred mouse strains that enabled the discovery of MHC genes, for which Snell received the Nobel prize. See <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1980/snell/lecture>.)

*Van Rood JJ, Eernisse JG, Van Leeuwen A. Leucocyte antibodies in sera from pregnant women. *Nature.* 1958;181:1735-1736. (Discovery of anti-leukocyte antibodies in the sera of multiparous women and recipients of multiple blood transfusions, now known to be anti-HLA antibodies.)

*Zinkernagel RM, Doherty PC. Immunological surveillance against altered self components by sensitized T lymphocytes in lymphocytic choriomeningitis. *Nature.* 1974;251:547-548. (The discovery that T cell reactions against viral antigens are MHC-

به درون اندوزومها بلعیده می شوند، و این پروتئین ها در لیزوزومها و اندوزومهای انتهایی به صورت پروتئولیتیک شکسته می شوند. مولکول های MHC کلاس II تازه سنتز شده همراه با زنجیره ثابت (I_i) از ER به وزیکول های اندوزومی انتقال داده می شوند. در این جا، I_i به طریقه پروتئولیتیک شکسته شده و یک پپتید کوچک باقیمانده از آن به نام CLIP از شکاف اتصال به پپتید مولکول MHC به وسیله مولکول های DM برداشته می شود. پپتیدهای تولیدشده از پروتئین های خارج سلولی به شکاف موجود در مولکول MHC کلاس II، اتصال پیدا کرده و کمپلکس ترایمری (زنجیره های α و β مولکول MHC کلاس II و پپتید) به سمت سطح سلول حرکت کرده و در آنجا عرضه می شوند.

این مسیرهای عرضه آنتی ژن محدود به MHC باعث می شوند تا بیشتر سلولهای بدن از نظر حضور احتمالی آنتی ژن های بیگانه، مورد بررسی قرار گیرند. بعلاوه، این مسیرها سبب می شوند تا پروتئین های به دست آمده از میکروب های خارج سلولی به صورت ترجیحی، پپتیدهای متصل به مولکول های MHC کلاس II را برای شناسایی توسط سلول های T یاریگر $CD4^+$ تولید کنند که باعث فعال شدن مکانیسم های اجرایی جهت حذف آنتی ژن های خارج سلولی می شوند. برعکس، پروتئین های ساخته شده به وسیله میکروب های داخل سلولی (سیتوزولی) پپتیدهایی را تولید می کنند که به مولکول های MHC کلاس I متصل شده و برای شناسایی به وسیله CTL های $CD8^+$ عرضه می شوند، که به نوبه خود باعث از بین بردن سلول های حامل عفونت های داخل سلولی می گردند. ایمنی زایی آنتی ژن های پروتئینی بیگانه، وابسته به توانایی مسیرهای پردازش آنتی ژن در جهت تولید پپتیدهایی از این پروتئین هاست که قادر به اتصال به مولکول های MHC خودی باشند.

restricted. These scientists received the Nobel Prize for their work. See <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1996/zinkernagel/lecture> and <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1996/doherty/lecture>.

Structure of Major Histocompatibility Complex Genes, Major Histocompatibility Complex Molecules, and Peptide-MHC Complexes

- *Babbitt BP, Allen PM, Matsueda G, et al. Binding of immunogenic peptides to Ia histocompatibility molecules. *Nature*. 1985;317:359–361. (The first demonstration of the direct binding of antigenic peptides to MHC molecules.)
- *Bjorkman PJ, Saper MA, Samraoui B, et al. Structure of the human class I histocompatibility antigen, HLA-A2. *Nature*. 1987;329:506–512. (The first crystal structure of an MHC molecule with bound peptide.)
- Horton R, Wilming L, Rand V, et al. Gene map of the extended human MHC. *Nat Rev Genet*. 2004;5:889–899.
- Kim A, Sadegh-Nasseri S. Determinants of immunodominance for CD4 T cells. *Curr Opin Immunol*. 2015;34:9–15.
- La Gruta NL, Gras S, Daley SR, et al. Understanding the drivers of MHC restriction of T cell receptors. *Nat Rev Immunol*. 2018;18:467–478.
- Petersdorf EW, O'Huigin C. The MHC in the era of next-generation sequencing: implications for bridging structure with function. *Hum Immunol*. 2019;80:67–78.
- Reith W, LeibundGut-Landmann S, Waldburger JM. Regulation of MHC class II gene expression by the class II transactivator. *Nat Rev Immunol*. 2005;5:793–806.
- Rene C, Lozano C, Eliaou JF. Expression of classical HLA class I molecules: regulation and clinical impacts—Julia Bodmer Award Review 2015. *HLA*. 2016;87:338–349.
- Rossjohn J, Gras S, Miles JJ, et al. T cell antigen receptor recognition of antigen-presenting molecules. *Annu Rev Immunol*. 2015;33:169–200.
- Shiina T, Hosomichi K, Inoko H, Kulski JK. The HLA genomic loci map: expression, interaction, diversity and disease. *J Hum Genet*. 2009;54:15–39.
- Stern LJ, Santambrogio L. The melting pot of the MHC II peptide. *Curr Opin Immunol*. 2016;40:70–77.

Protein Antigen Processing and Major Histocompatibility Complex-Associated Presentation of Peptide Antigens

- Admon A. ERAPI shapes just part of the immunopeptidome. *Hum Immunol*. 2019;80:296–301.
- Basler M, Kirk CJ, Groettrup M. The immunoproteasome in antigen processing and other immunological functions. *Curr Opin Immunol*. 2013;25:74–80.
- Blum JS, Wearsch PA, Cresswell P. Pathways of antigen processing. *Ann Rev Immunol*. 2013;31:443–473.
- Eggersperger S, Tampe R. The transporter associated with antigen processing: a key player in adaptive immunity. *Biol Chem*. 2015;396:1059–1072.
- Jurewicz MM, Stern LJ. Class II MHC antigen processing in immune tolerance and inflammation. *Immunogenetics*. 2019;71:171–187.
- Kasahara M, Flajnik MF. Origin and evolution of the specialized forms of proteasomes involved in antigen presentation. *Immunogenetics*. 2019;71:251–261.
- Kelly A, Trowsdale J. Genetics of antigen processing and presentation. *Immunogenetics*. 2019;71:161–170.
- Mintern JD, Macri C, Villadangos JA. Modulation of antigen presentation by intracellular trafficking. *Curr Opin Immunol*. 2015;34:16–21.

- Murata S, Takahama Y, Kasahara M, Tanaka K. The immunoproteasome and thymoproteasome: functions, evolution and human disease. *Nat Immunol*. 2018;19:923–931.
- Natarajan K, Jiang J, Margulies DH. Structural aspects of chaperone-mediated peptide loading in the MHC-I antigen presentation pathway. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. 2019;54:164–173.
- Neefjes J, Jongsma ML, Paul P, Bakke O. Towards a systems understanding of MHC class I and MHC class II antigen presentation. *Nat Rev Immunol*. 2011;11:823–836.
- Perrin P, Jongsma ML, Neefjes J, Berlin I. The labyrinth unfolds: architectural rearrangements of the endolysosomal system in antigen-presenting cells. *Curr Opin Immunol*. 2019;58:1–8.
- Roche PA, Furuta K. The ins and outs of MHC class II-mediated antigen processing and presentation. *Nat Rev Immunol*. 2015;15:203–216.
- Schulze MS, Wucherpfennig KW. The mechanism of HLA-DM induced peptide exchange in the MHC class II antigen presentation pathway. *Curr Opin Immunol*. 2012;24:105–111.
- Thomas C, Tampe R. MHC I chaperone complexes shaping immunity. *Curr Opin Immunol*. 2019;58:9–15.
- Unanue ER, Turk V, Neefjes J. Variations in MHC class II antigen processing and presentation in health and disease. *Annu Rev Immunol*. 2016;34:265–297.
- van de Weijer ML, Luteijn RD, Wiertz EJ. Viral immune evasion: lessons in MHC class I antigen presentation. *Semin Immunol*. 2015;27:125–137.
- van Kasteren SI, Overkleef H, Ovaa H, Neefjes J. Chemical biology of antigen presentation by MHC molecules. *Curr Opin Immunol*. 2014;26:21–31.
- Watts C. The endosome-lysosome pathway and information generation in the immune system. *BBA-Bioenergetics*. 2012;1824:14–21.
- Wieczorek M, Abualrous ET, Sticht J, et al. Major histocompatibility complex (MHC) class I and MHC class II proteins: conformational plasticity in antigen presentation. *Front Immunol*. 2017;8:292.

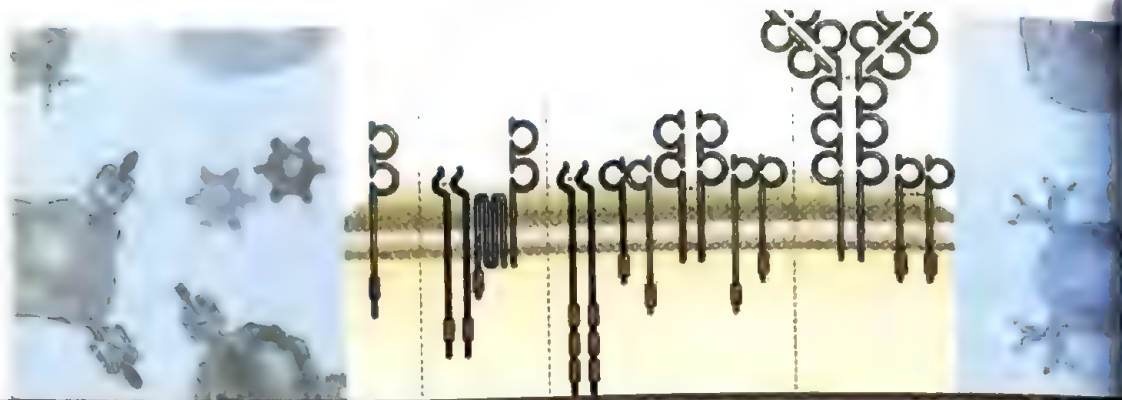
Cross-Presentation

- Blander JM. Regulation of the cell biology of antigen cross-presentation. *Annu Rev Immunol*. 2018;36:717–753.
- Cruz FM, Colbert JD, Merino E, et al. The biology and underlying mechanisms of cross-presentation of exogenous antigens on MHC-I molecules. *Annu Rev Immunol*. 2017;35:149–176.
- Norbury CC. Defining cross presentation for a wider audience. *Curr Opin Immunol*. 2016;40:110–116.
- Schuette V, Burgdorf S. The ins-and-outs of endosomal antigens for cross-presentation. *Curr Opin Immunol*. 2014;26:63–68.
- Segura E, Amigorena S. Cross-presentation in mouse and human dendritic cells. *Adv Immunol*. 2015;127:1–31.

“Nonclassical” Antigen Presentation

- Adams EJ, Luoma AM. The adaptable major histocompatibility complex (MHC) fold: structure and function of nonclassical and MHC class I-like molecules. *Annu Rev Immunol*. 2013;31:529–561.
- Awad W, Le Nours J, Kjer-Nielsen L, et al. Mucosal-associated invariant T cell receptor recognition of small molecules presented by MR1. *Immunol Cell Biol*. 2018;96:588–597.
- Ogg G, Cerundolo V, McMichael AJ. Capturing the antigen landscape: HLA-E, CD1 and MR1. *Curr Opin Immunol*. 2019;59:121–129.

فصل ۷



پذیرنده‌های ایمنی و انتقال سیگنال

۲۵۷	T
۲۵۸	تغییرات متابولیک در حین فعال شدن سلول‌های T
۲۵۸	کمپلکس پذیرنده آنتی‌ژنی لنفوسیت B
۲۵۸	ساختار پذیرنده آنتی‌ژنی سلول B
۲۶۰	آغاز سیگنال‌رسانی از طریق پذیرنده سلول B
	نقش پذیرنده کمپلمان CR2/CD21 به عنوان کمک
۲۶۲	پذیرنده سلول‌های B
	مسیرهای سیگنال‌رسانی در پائین‌دست پذیرنده سلول
۲۶۳	B
۲۶۴	تضعیف سیگنال‌رسانی پذیرنده ایمنی
	پذیرنده‌های مهاره سلول‌های NK، سلول‌های B، و
۲۶۵	سلول‌های T
	تجزیه پروتئین‌های سیگنال‌رسان وابسته به
۲۶۶	یوبیکوئیتین
۲۶۶	پذیرنده‌های سایتوکاینی و انتقال سیگنال
۲۶۷	انواع پذیرنده‌های سایتوکاینی
۲۷۲	سیگنال‌رسانی به وسیله JAK و STAT‌ها
۲۷۳	مسیرهای فعال شدن NF- κ B
۲۷۶	سیگنال‌رسانی TGF- β
۲۷۷	خلاصه

۲۳۰	مروری بر انتقال سیگنال
	پروتئین‌ها و آداپتورهای سیگنال‌رسان
۲۳۴	چند زیرواحدی
۲۳۶	جداسازی فاز پروتئین‌های سیگنالینگ
۲۳۶	خانواده پذیرنده ایمنی
	ویژگی‌های عمومی سیگنال‌رسانی در پذیرنده‌های
۲۳۸	آنتی‌ژن
	کمپلکس پذیرنده سلول T و سیگنال‌رسانی سلول
۲۴۰	T
۲۴۰	پذیرنده آنتی‌ژنی سلول T
	نقش کمک پذیرنده‌های CD4 و CD8 در فعال شدن
۲۴۲	سلول T
	فعال شدن تیروزین کینازها و یک لیپید کیناز در طی
۲۴۵	فعال شدن سلول T
۲۴۷	فراخوانی و تغییر پروتئین‌های آداپتور
۲۴۹	تشکیل سیناپس ایمونولوژیک
	مسیرهای انتقال سیگنال MAP کیناز در لنفوسیت‌های
۲۵۰	T
	مسیرهای انتقال سیگنال با واسطه کلسیم - و PKC در
۲۵۲	لنفوسیت‌های T
	فعال شدن فاکتورهای نسخه‌برداری، که بیان ژن سلول T را
۲۵۴	تنظیم می‌کنند
	تعدیل سیگنال‌رسانی سلول T از طریق پروتئین تیروزین
۲۵۷	فسفاتازها
	پذیرنده‌های کمک تحریری در سیگنال‌رسانی سلول‌های

این ایده که سلول‌ها دارای پذیرنده‌های سطحی اختصاصی می‌باشند که می‌توانند توسط لیگاندهای خارجی تحریک شوند، توسط یکی از بنیان‌گذاران ایمونولوژی نوین ارائه شده

است. پال ارلیش (Paul Ehrlich) در "تئوری زنجیره جانبی" (side chain theory) که در سال ۱۸۹۷ منتشر شد اعتقاد داشت که آنتی‌بادی‌های روی سلول‌های ایمنی، آنتی‌ژن‌ها را شناسایی می‌نمایند و به سلول دستور می‌دهند تا آنتی‌بادی‌های بیشتری مشابه همان آنتی‌بادی ترشح نمایند. پذیرنده‌های سطح سلولی برای هورمون‌ها پس از دهه‌ها در نیمه دوم قرن بیستم، پیش از شناسایی پذیرنده‌های آنتی‌ژنی لنفوسیت‌ها در اوایل دهه ۱۹۸۰، کشف شدند.

پذیرنده‌های سطح سلولی چندین عملکرد اصلی دارند: شامل **القاء سیگنال‌رسانی داخل سلولی** که منجر به فعال شدن سلول می‌شود، **چسباندن یک سلول به سلول دیگر** یا به **ماتریکس خارج سلولی** و **فروردن مولکول‌های خارج سلولی و سلول‌ها به درون**. انتقال سیگنال (Signal trasduction) به طور کلی مرتبط با مسیرهای بیوشیمیایی فعال شده داخل سلولی پس از اتصال لیگاندها به پذیرنده‌های اختصاصی می‌باشد. اغلب اما نه همه پذیرنده‌های سیگنال‌رسان داخل غشاء پلاسمایی قرار دارند. شروع سیگنال‌رسانی توسط این پذیرنده‌ها، به طور مشخص شامل یک فاز سیتوزولی آغازی (initial cytosolic phase) می‌باشد؛ این فاز زمانی است که بخش سیتوپلاسمی پذیرنده یا پروتئین‌های واکنش‌دهنده با پذیرنده متحمل تغییرات آنزیماتیک می‌شوند (شکل ۱-۷). این واقعه اغلب منجر به فعال شدن و/یا جابجایی هسته‌ای فاکتورهای نسخه‌برداری که در سلول‌های در حال استراحت غیرفعال هستند، می‌شود. این مرحله توسط یک فاز هسته‌ای (nuclear phase) دنبال می‌شود؛ در این فاز فاکتورهای نسخه‌برداری به DNA هدف متصل شده و به طور هماهنگ، موجب تغییرات در بروز ژن می‌شوند. برخی از مسیرهای سیگنال‌رسانی بدون تغییر در بیان ژن باعث تحریک حرکت سلولی یا فعال‌سازی اگزوسیتوز گرانولی از سیتوپلاسم می‌شوند. انتقال سیگنال می‌تواند منجر به تعدادی از پیامدهای متفاوت برای سلول‌های سیستم ایمنی همچون تعهد به یک رده خاص، القاء تمایز، محافظت در برابر مرگ سلولی، آغاز پاسخ‌های تکثیری، اجرای اعمال اجرایی و القاء توقف چرخه سلولی یا مرگ از طریق آپوپتوز شود.

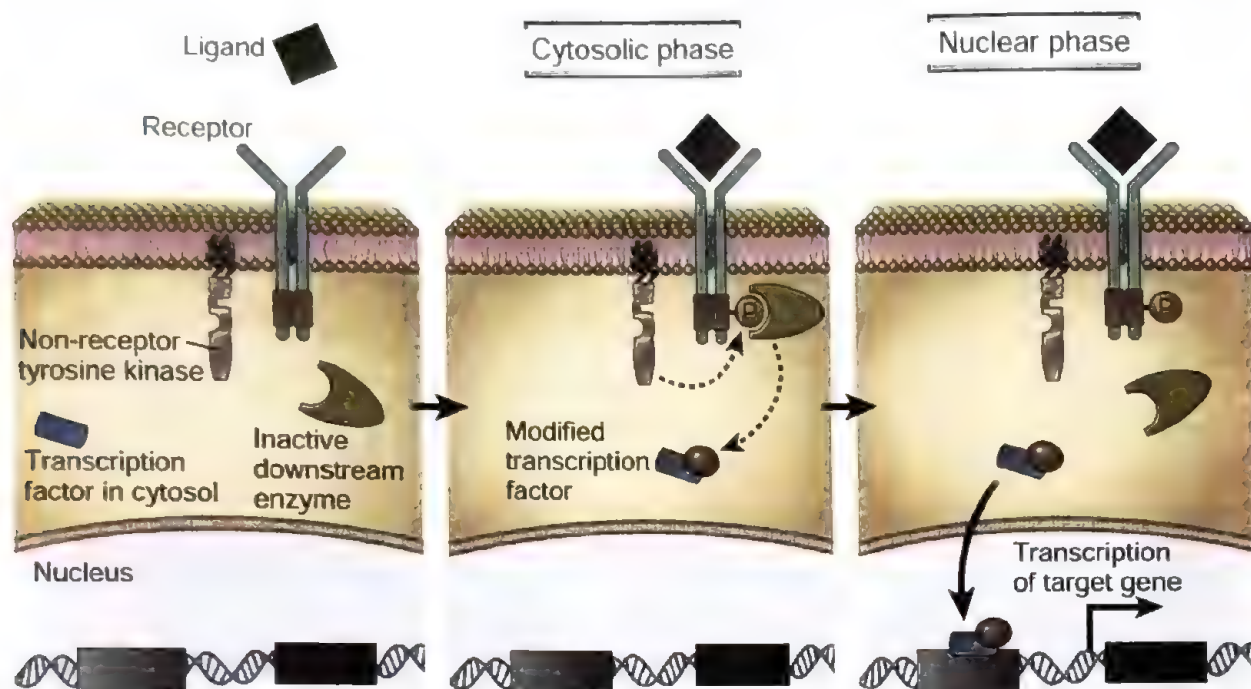
پذیرنده‌های آنتی‌ژنی روی لنفوسیت‌های B و T جزء پیچیده‌ترین مکانیسم‌های سیگنال‌رسانی شناخته شده

می‌باشند و در این فصل به صورت دقیق به آنها پرداخته شده است. ما در ابتدا مرور گسترده‌ای در مورد انتقال سیگنال ارائه می‌کنیم و سپس در مورد سیگنال‌رسانی توسط پذیرنده‌های آنتی‌ژنی که به صورت کلونال (clonally distributed) در لنفوسیت‌ها توزیع شده‌اند، بحث خواهیم کرد. زمانی که در رابطه با پذیرنده‌های آنتی‌ژنی سلول‌های T و B بحث می‌شود، نقش سایر پذیرنده‌ها شامل برخی که کمک پذیرنده‌ها (coreceptors) نام دارند و برخی دیگر با توجه به فعالیت کمک تحریکی پذیرنده‌ها که موجب افزایش فعال شدن لنفوسیت‌ها می‌گردد را مورد بررسی قرار خواهیم داد. ما همچنین به بحث پیرامون نقش پذیرنده‌های مهایری در سلول‌های T، B و سلول‌های کشنده طبیعی (NK) و تأمل در دسته‌بندی‌های مختلفی از پذیرنده‌های سایتوکاینی و مکانیسم‌های انتقال سیگنال آغاز شده توسط این پذیرنده‌ها خواهیم پرداخت در نهایت برای نشان دادن مراحل فعال شدن یک نمونه اصلی فاکتور نسخه‌برداری، مسیرهای فعال کردن NF- κ B، یک فاکتور نسخه‌برداری مرتبط با ایمنی ذاتی و آدپتیو، را بررسی خواهیم کرد.

مروری بر انتقال سیگنال

پذیرنده‌هایی که پاسخ‌های سیگنال‌رسانی را آغاز می‌نمایند عمدتاً پروتئین‌های عبور کننده از غشاء (integral membrane protein) می‌باشند که روی غشاء پلاسمایی حضور دارند، مکانی که دومین‌های خارج سلولی آنها لیگاندهای ترشح شده محلول یا ساختارهای متصل به غشاء پلاسمایی سلول مجاور یا ماتریکس خارج سلولی را شناسایی می‌نمایند. دسته دیگری از پذیرنده‌ها تحت عنوان پذیرنده‌های هسته‌ای، فاکتورهای نسخه‌برداری داخل سلولی (هر دو اعضای خانواده سیتوزولی و هسته‌ای وجود دارد) می‌باشند که توسط لیگاندهای محلول در چربی که قادر به عبور از غشاء پلاسمایی هستند، فعال می‌شوند.

آغاز سیگنال‌رسانی از یک پذیرنده سطح سلولی نیازمند تجمع القاء شده توسط لیگاند پروتئین پذیرنده می‌باشد که اتصال متقاطع پذیرنده نامگذاری می‌شود یا ممکن است آغاز سیگنال‌رسانی در اثر تغییر شکل فضایی در پذیرنده ایجاد شود که توسط ارتباط با لیگاندش القاء می‌شود. هر دو مکانیسم آغاز سیگنال به

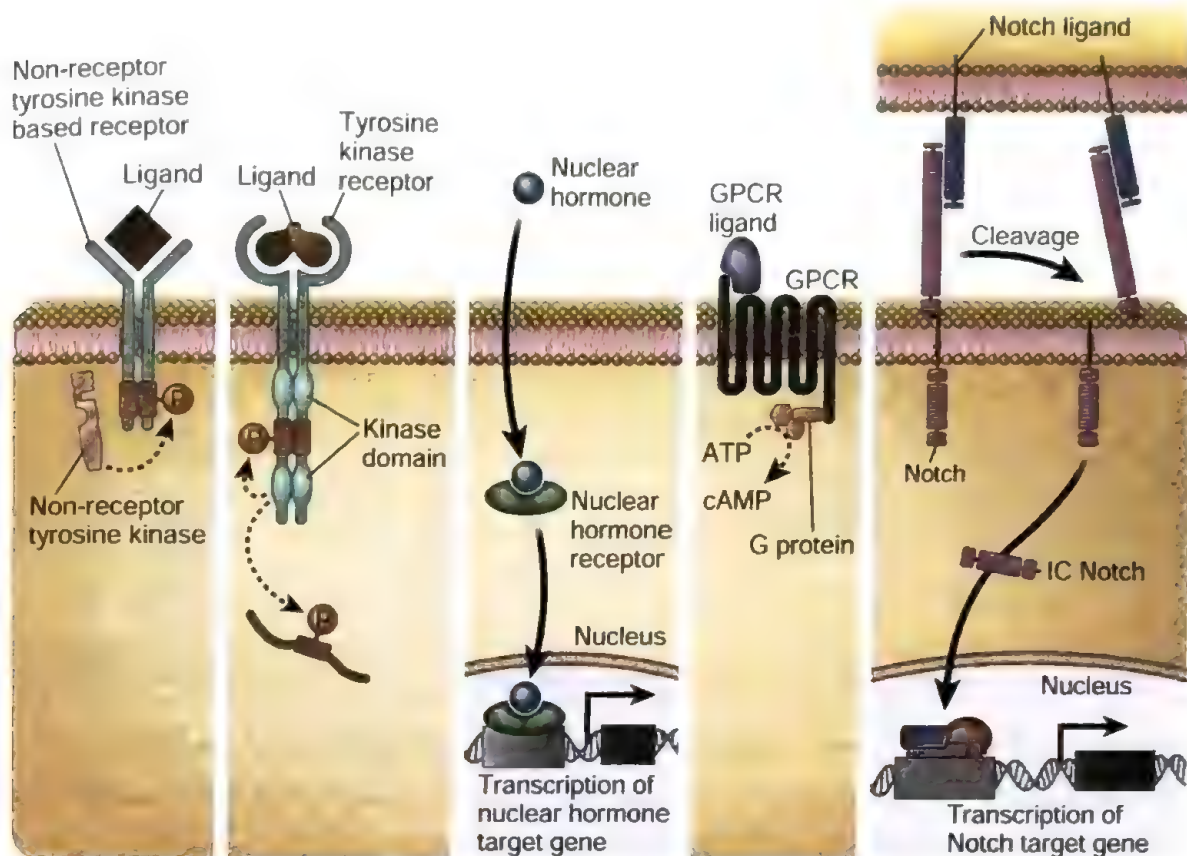


شکل ۷-۱. سیگنال‌رسانی از سطح سلولی شامل فازهای سیتوزولی و هسته‌ای می‌باشد. یک پذیرنده عمومی (generic) که یک تیروزین کیناز غیرپذیرنده‌ای را پس از اتصال به لیگاند فعال می‌نماید، نشان داده شده است. در فاز سیگنال‌رسانی سیتوزولی، کیناز غیر پذیرنده‌ای یک واحد تیروزین کلیدی را روی دم سیتوپلاسمی پذیرنده فسفریله می‌نماید که در نتیجه آن دم پذیرنده حاوی فسفوتیروزین، قادر به فراخوانی یک آنزیم پائین دست است که این آنزیم در زمانی که فراخوانی می‌شود، فعال می‌گردد. در فاز سیتوزولی، این آنزیم پائین دست فعال، به صورت پس از ترجمه (post-translationally) یک فاکتور نسخه‌برداری اختصاصی مستقر در سیتوپلاسم را تغییر می‌دهد. در این مثال ساده شده، در فاز سیتوزولی تنها یک رویداد آنزیمی وجود دارد، اما بسیاری از مسیرهای انتقال سیگنال واقعی مراحل متعددی را دربر می‌گیرند. در فاز هسته‌ای، این فاکتور نسخه‌برداری تغییر یافته وارد هسته می‌شود و به منطقه خاصی از پروموتور یا در برخی نواحی تنظیمی دیگر از ژن هدف متصل شده و لذا نسخه‌برداری را تسهیل می‌نماید.

تیروزین خاصی را فسفریله می‌کنند و در نتیجه این آنزیم‌ها پروتئین تیروزین کینازها نامیده می‌شوند. سایر پروتئین کینازها که در مسیرهای سیگنال‌رسانی مجزایی دخیل می‌باشند، سرین / ترئونین کینازها می‌باشند که واحدهای سرین یا ترئونین را فسفریله می‌نمایند. برخی از آنزیم‌های فعال شده در پایین دست پذیرنده‌های سیگنال‌رسان، سوبستراهای لیپیدی را فسفریله می‌کنند، که به عنوان لیپید کینازها شناخته می‌شوند. برای هر کدام از وقایع فسفوریلاسیون، یک فسفاتاز اختصاصی هم وجود دارد که آنزیمی است که قادر به برداشت واحد فسفات بوده و موجب تنظیم سیگنال‌رسانی می‌شود. این فسفاتازها معمولاً نقش‌های مهمی و مهمی در انتقال سیگنال ایفا می‌نمایند. فسفوریلاسیون پروتئین‌ها تنها تغییر پس از ترجمه

نوعی باعث ایجاد یک تغییر ساختمانی در قسمت سیتوزولی پذیرنده می‌شوند که برهم‌کنش‌ها با سایر مولکول‌های سیگنال‌رسان را القاء می‌نماید.

یک اتفاق اولیه مشترک در انتقال سیگنال اضافه شدن آنزیماتیک یک واحد فسفات بر روی زنجیره جانبی آمینواسید در پروتئین سیتوزولی پذیرنده یا در پروتئین‌های دیگر که در سیگنال‌رسانی دخالت دارند، می‌باشد. برخی اوقات یک رشته فسفات به یک لیپید در قسمت داخلی غشای پلاسمایی اضافه می‌گردد. آنزیم‌هایی که گروه‌های فسفات را به زنجیره‌های جانبی اسید آمینه اضافه می‌نمایند پروتئین کینازها نامیده می‌شوند. تعداد زیادی از وقایع آغاز در سیگنال‌رسانی لنفوسیت وابسته به پروتئین کینازها می‌باشند که واحدهای



شکل ۲-۷. گروه‌های اصلی از پذیرنده‌های سیگنال‌رسان در سیستم ایمنی. در این شکل این موارد به تصویر کشیده شده است: یک پذیرنده که از تیروزین کیناز غیر پذیرنده‌ای استفاده می‌نماید، یک پذیرنده که از تیروزین کیناز پذیرنده‌ای استفاده می‌نماید، یک پذیرنده هسته‌ای که به لیگاند مربوط به خود متصل می‌شود و می‌تواند نسخه‌برداری را تحت تأثیر قرار دهد، یک پذیرنده هفت بار عبور کننده از عرض غشاء جفت شده با پروتئین‌های G (GPCR) و ناچ (Notch) که یک لیگاند راروی یک سلول متفاوت شناسایی می‌نماید و سپس این پذیرنده بریده و یک قطعه داخل سلولی (IC Notch) تولید می‌شود و این قطعه می‌تواند وارد هسته شود و نسخه‌برداری ژن‌های هدف خاصی را تحت تأثیر قرار داد. ATP: آدنوزین تری فسفات، AMP cAMP حلقوی.

پیشبرد انتقال سیگنال نمی‌باشد. تعداد زیادی تغییرات دیگر نیز می‌تواند وقایع انتقال سیگنال را تسهیل نماید. یک نوع از تغییرات که بعداً در این فصل شرح داده خواهد شد، افزوده شدن مولکول‌های یوبی کوئیتین به صورت کووالان به پروتئین هدف می‌باشد که یا پروتئین‌ها را جهت تخریب آماده می‌کنند یا باعث پیش‌برد انتقال سیگنال در تعداد زیادی از سلول‌ها از جمله در لنفوسیت‌ها می‌شوند. تعداد زیادی از مولکول‌های سیگنال‌رسان پروتئینی مهم، از طریق اضافه شدن لیپیدها دچار تغییر می‌شوند. این تغییر به جایگیری این پروتئین‌ها در یک ناحیه خاصی از غشاء پلاسمایی به منظور برهمکنش کارآمد این مولکول‌ها با سایر مولکول‌های انتقال سیگنال که آنها نیز این میکرو دومین

پذیرنده‌های سلولی براساس مکانیسم‌های سیگنال‌رسانی مورد استفاده و مسیرهای بیوشیمیایی داخل سلولی که فعال می‌نمایند، در چندین دسته قرار می‌گیرند (شکل ۲-۷):

• برخی پذیرنده‌ها از تیروزین کینازهای غیرپذیرنده‌ای

پیشبرد انتقال سیگنال نمی‌باشد. تعداد زیادی تغییرات دیگر نیز می‌تواند وقایع انتقال سیگنال را تسهیل نماید. یک نوع از تغییرات که بعداً در این فصل شرح داده خواهد شد، افزوده شدن مولکول‌های یوبی کوئیتین به صورت کووالان به پروتئین هدف می‌باشد که یا پروتئین‌ها را جهت تخریب آماده می‌کنند یا باعث پیش‌برد انتقال سیگنال در تعداد زیادی از سلول‌ها از جمله در لنفوسیت‌ها می‌شوند. تعداد زیادی از مولکول‌های سیگنال‌رسان پروتئینی مهم، از طریق اضافه شدن لیپیدها دچار تغییر می‌شوند. این تغییر به جایگیری این پروتئین‌ها در یک ناحیه خاصی از غشاء پلاسمایی به منظور برهمکنش کارآمد این مولکول‌ها با سایر مولکول‌های انتقال سیگنال که آنها نیز این میکرو دومین

TGF- β صحبت می‌شود، ارایه خواهد شد.

● **پذیرنده‌های هسته‌ای** معمولاً در هسته مستقر هستند یا به هسته مهاجرت می‌کنند، محلی که در آنجا به عنوان فاکتور نسخه‌برداری فعالیت می‌کنند. اتصال یک لیگاند محلول در چربی به پذیرنده‌ی هسته‌ای مربوط به خود باعث فعال کردن پذیرنده جهت القاء یا سرکوب نسخه‌برداری می‌شود. پذیرنده‌های هسته‌ای هورمونی همچون پذیرنده‌ی ویتامین D و پذیرنده‌ی گلوکوکورتیکوئید می‌توانند بلوغ و فعال‌سازی سلول‌های سیستم ایمنی و تعدیل بیان ژن‌های سایتوکاینی را تحت تأثیر قرار دهند.

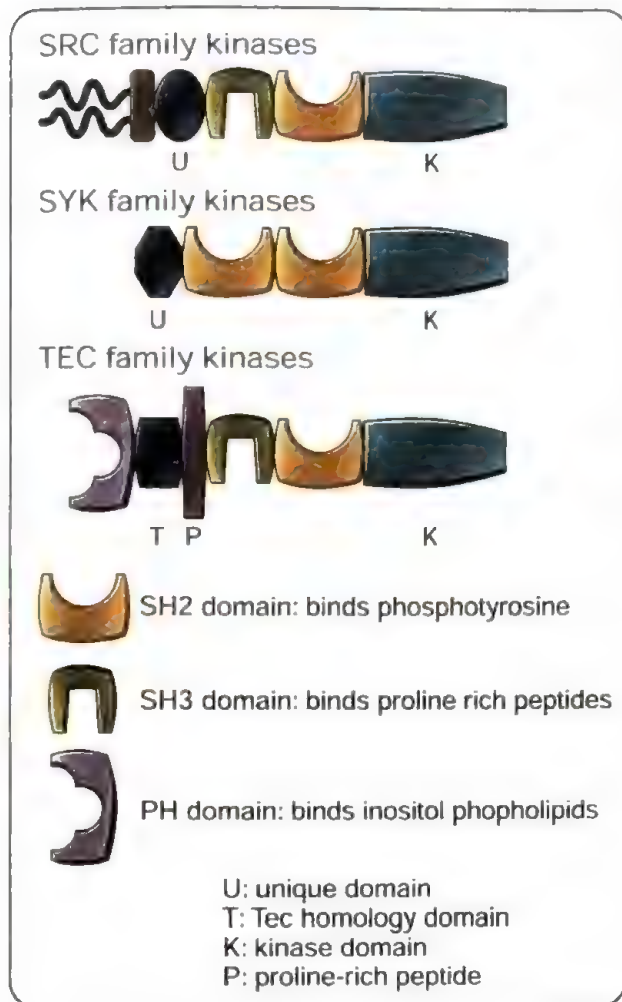
● **پذیرنده‌های جفت شده با پروتئین G** [G-protein-coupled receptors (GPCRs)] از طریق فعال کردن پروتئین‌های متصل شونده به GTP (G protein) عمل می‌کنند. این پذیرنده‌ها پلی‌پپتیدهایی هستند که هفت بار از عرض غشاء پلاسمایی عبور می‌نمایند، به همین دلیل گاهی اوقات پذیرنده‌های سرپنتین (serpentine) یا هفت بار گذرنده از غشاء نامیده می‌شوند. تغییر ساختار فضائی القاء شده توسط اتصال لیگاند به این نوع از پذیرنده‌ها، اجازه فعال شدن یک پروتئین G هتروتریمر همراه را از طریق تعویض GDP متصل به آن با GTP صادر می‌نماید. پروتئین G فعال شده باعث آغاز وقایع سیگنال‌رسانی پایین دست می‌شود. نمونه‌هایی از این دسته از پذیرنده‌ها که مرتبط با ایمنی و التهاب می‌باشند شامل پذیرنده‌های لکوترین‌ها، پروستاگلاندین‌ها، هیستامین، قطعات C3a و C5a کمپلمان، پپتید فرمیل، پپتیدهای باکتریایی حاوی فرمیل و همه‌کموکاین‌ها هستند (فصل ۳ را ببینید). انواع مختلف پروتئین‌های G متصل به GPCR‌های مختلف، اعمال اجرائی پایین دستی متفاوتی را فعال یا مهار می‌نمایند. دو آنزیم اصلی که توسط GPCR‌ها فعال می‌شوند شامل آدنیلات سیکلاز، که ATP را به مولکول اجرایی cAMP تبدیل می‌کند که قادر به فعال کردن پاسخ‌های سلولی متعدد است، و فسفولیپاز C که محرک چندین سیگنال است که بعداً در مورد آن بحث خواهد شد.

● **کلاس‌های دیگر پذیرنده‌ها** مدت‌هاست که اهمیت‌شان در تکامل جنینی و در برخی بافت‌های بالغ

(non-receptor tyrosine kinases) استفاده می‌نمایند. دم‌های سیتوپلاسمی پلی‌پپتیدهای متصل شونده به لیگاند در این پذیرنده‌ها، دارای فعالیت کاتالیتیک ذاتی نیستند، اما یک تیروزین کیناز داخل سلولی مجزا در فعال شدن پذیرنده از طریق فسفوریلاسیون موتیف‌های اختصاصی موجود بر روی پذیرنده یا بر روی پروتئین‌های دیگر همراه با پذیرنده، مشارکت می‌نماید. پذیرنده‌های ایمنی گروهی خاص از پذیرنده‌ها را شکل می‌دهند که اعضای آن هم آنتی‌ژن و هم بخش FC آنتی‌بادی‌ها را شناسایی می‌کنند. تمام اعضای این خانواده از تیروزین کینازهای غیرپذیرنده‌ای جهت آغاز سیگنال‌رسانی استفاده می‌نمایند. افزون بر خانواده پذیرنده‌های ایمنی، برخی از پذیرنده‌های سایتوکاینی که بعداً در این فصل شرح داده خواهد شد، از تیروزین کینازهای غیرپذیرنده‌ای استفاده می‌نمایند. اینتگرین‌ها، کلیدی‌ترین پذیرنده‌های چسبان در سیستم ایمنی هستند، که احتمالاً از طریق فعال‌سازی تیروزین کینازهای غیرپذیرنده‌ای سیگنال ارسال می‌نمایند.

● **تیروزین کینازهای پذیرنده‌ای (RTKs)**

(Receptor Tyrosine Kinases) پروتئین‌های غشایی اینتگرال می‌باشند که یک دومین (یا دومین‌هایی) تیروزین کیناز داخلی مستقر در دم‌های سیتوپلاسمی پذیرنده را در زمانی که توسط لیگاندهای خارج سلولی چندظرفیتی به صورت اتصال متقاطع به یکدیگر متصل می‌شوند، فعال می‌نمایند. این دسته از پذیرنده‌ها در هماتوپوئز اهمیت دارند اما در فعال‌سازی لنفوسیت‌ها نقش مرکزی بازی نمی‌کنند. یک نمونه از RTK مرتبط با تشکیل سلول خونی، پروتئین c-Kit می‌باشد. نمونه‌های دیگر RTKs شامل پذیرنده انسولین، پذیرنده فاکتور رشد اپیدرمی و پذیرنده فاکتور رشد مشتق از پلاکت و پذیرنده فاکتور رشد پلاکتی (PDGF) می‌باشند. در مهره‌داران تعداد کمتری از پذیرنده‌ها، دارای دومین کاتالیتیک سیتوزولی هستند که پروتئین‌های هدف روی ریشه‌های سرین یا ترئونین (و نه ریشه‌های تیروزین) را فسفریله می‌کنند. دو مثال از این دسته بعداً در بخشی که راجع به سیگنال‌رسان



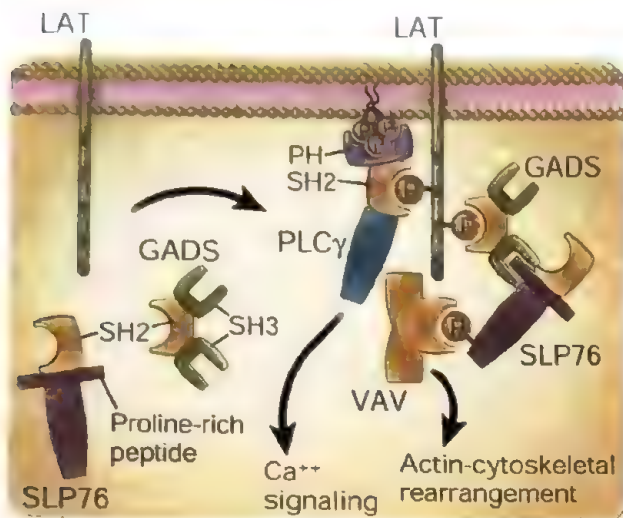
شکل ۳-۷. ساختار چندواحدی تیروزین کینازها که فعال شدن لنفوسیت را تحت تأثیر قرار می دهند. این واحدها شامل دومین های SH2 که به پلی پپتیدهای حاوی فسفوتیروزین اختصاصی متصل می شوند، دومین های SH3 که توالی های غنی از پرولین را در پلی پپتیدها شناسایی می نمایند، دومین های PH که PIP3 یا سایر لیپیدهای مشتق از فسفاتیدیل اینوزیتول را شناسایی می کنند و دومین های شبه TEC در تیروزین کینازهای خانواده TEC می باشند. خانواده های تیروزین کیناز ترسیم شده در شکل، تیروزین کینازهای خانواده SRC شامل SRC، LYN، FYN و LCK؛ کینازهای خانواده SYK شامل SYK و ZAP70 و کینازهای خانواده TEC شامل TEC، BTK و ITK می باشند.

کینازهایی که در سیستم ایمنی با اهمیت هستند در شکل ۳-۷ نمایش داده شده است. همولوگ سلولی پروتئین تغییرشکل دهنده ویروس سارکوما (Rous Rous sarcoma virus) که c-SRC نامیده می شود، نمونه اصلی که

شناخته شده است و اعمال آنها در سیستم ایمنی اخیراً بیشتر آشکار شده است. پروتئین های پذیرنده خانواده ناچ (Notch) (شکل ۲-۷ را مشاهده نمائید) در تکامل گونه های وسیعی دخیل می باشند. واکنش لیگاند های اختصاصی با پذیرنده های این خانواده باعث شکست پروتئولیتیکی پذیرنده و جابجایی هسته ای دومین سیتوپلاسمی بریده شده (ناچ داخل سلولی) می شود که به عنوان جزئی از یک مجموعه نسخه برداری عمل می نماید. پروتئین های ناچ در تعیین سرنوشت سلول در طی تکامل لنفوسیت مشارکت می نمایند (فصل ۸ را ببینید) و همچنین فعال شدن لنفوسیت های بالغ را تحت تأثیر قرار می دهند. گروهی از لیگاندها با نام پروتئین های Wnt می توانند بر روی تولید لنفوسیت ها (lymphopoiesis) تأثیر بگذارند (نام عمده پروتئین های دخیل در سیگنال رسانی معمولاً براساس روش کشف آنها است لذا عملکردشان را منعکس نمی کند، بنابراین ما از علائم اختصاری عمومی پذیرفته شده استفاده خواهیم کرد نه نام کامل آنها). سیگنال رسانی از طریق پذیرنده های غشاء گذر این پروتئین های Wnt، می تواند سطوح بتا - کاتنین (β -catenin) را افزایش دهد که می تواند وارد هسته شده و فاکتورهای نسخه برداری را فعال کند در نتیجه به تکامل سلول T و B کمک می نماید (در فصل ۸ بحث خواهد شد). تعداد زیادی از پذیرنده های سیگنال رسان دیگر و مسیرهای سیگنال رسانی که اولین بار در جمعیت سلول های غیرایمنی، کشف شدند، هم اکنون در ارتباط با بیولوژی لنفوسیت ها مطالعه گردیده اند. ما در این فصل همه این مسیرهای سیگنال رسانی را بررسی نخواهیم کرد.

پروتئین ها و آداپتورهای سیگنال رسان چند زیرواحدی (modular)

مولکول های سیگنال رسان اغلب متشکل از واحدهای مجزائی module می باشند که هر یک دارای عملکرد اختصاصی اتصال شونده یا کاتالیتیکی هستند. مفهوم مولکول های سیگنال رسان چند واحدی به بهترین شکل از طریق مطالعه تیروزین کینازهای غیرپذیرنده ای شرح داده شده اند. ساختار چند واحدی چندین خانواده از تیروزین



شکل ۴-۷. آداپتورهای منتخب که در فعال شدن لنفوسیت مشارکت می‌نمایند. در قسمت سمت چپ، LAT، یک پروتئین غشایی اینتگرال که به عنوان یک آداپتور عمل می‌نماید و دو آداپتور سیتوزولی GADS و SLP76 در یک سلول T غیرفعال نشان داده شده‌اند. در قسمت سمت راست، پس از فعال شدن سلول T، تیروزین LAT فسفوریله شده و PLC γ (که به طور همزمان به فسفولیپید غشایی فسفاتیدیل اینوزیتول تری فسفات یا PIP $_3$ متصل می‌شود) و آداپتور GADS فراخوانده می‌شود. هر دوی این مولکول فرا خوانده شده دارای دومین‌های SH2 می‌باشند. یک توالی غنی از اسید آمینه پرولین در SLP76 با یک دومین SH3 در GADS همراه می‌شود و SLP76 دارای تیروزین فسفوریله، VAV را فرا می‌خواند. LAT، Linker for activation of T cells; PH, pleckstrin homology; PLC γ , phospholipase C γ ; SH, SRC homology

پلاسمایی می‌باشد.

پروتئین‌های آداپتور به عنوان مراکز *hubs* مولکولی عمل می‌نمایند که به صورت فیزیکی به آنزیم‌های مختلفی متصل هستند و پیوستگی کمپلکس‌هایی از مولکول‌های سیگنال‌رسان را افزایش می‌دهند. آداپتورها ممکن است به شکل پروتئین‌های غشایی اینتگرال مانند LAT (شکل ۴-۷) باشند یا ممکن است پروتئین‌های سیتوزولی همچون BLNK، SLP76 و GADS باشند. یک آداپتور شاخص حاوی تعدادی دومین اختصاصی همچون دومین‌های درگیر با SH2 و SH3 (انواع بسیار زیادی از دومین‌های چندواحدی وجود دارند که در این جا به آنها اشاره

از نظر ایمونولوژی اهمیت دارد از تیروزین کینازهای غیر پذیرنده‌ای با عنوان کینازهای خانواده SRC می‌باشد. c-SRC حاوی چندین دومین متفاوت می‌باشد. ۲ عدد از آنها دومین‌های مشابه SRC نوع ۲ (SRC homology 2) (SH2) و دومین‌های مشابه SRC نوع ۳ (SRC homology 3) (SH3) نام دارند که اتصال به سایر پروتئین‌های سیگنال‌رسان را میانجی‌گری می‌کنند. c-SRC همچنین حاوی یک دومین تیروزین کینازی کاتالیتیک و یک دومین لیپیدی اضافی در قسمت N- ترمینال خود است که اضافه شدن کووالانی مولکول میریستیک اسید به پروتئین را تسهیل می‌نماید. میریستات به قرارگیری کینازهای خانواده SRC در غشاء پلاسمایی کمک می‌نماید.

دومین‌های SH2 حدوداً متشکل از ۱۰۰ اسید آمینه می‌باشند که در یک ساختار فضایی ویژه‌ای پیچ خورده‌اند و به پپتیدهای حاوی فسفو تیروزین در پروتئین‌های متنوعی متصل می‌شوند. در سیگنال‌رسانی پذیرنده آنتی‌ژن، کینازهای خانواده SRC، واحدهای تیروزین موجود در موتیف‌های خاصی از دم‌های سیتوپلاسمی پروتئین‌های موجود در مجموعه پذیرنده را فسفوریله می‌نمایند (بعداً شرح داده می‌شود). سپس این موتیف‌های فسفو تیروزین موجود در کمپلکس پذیرنده آنتی‌ژنی، به عنوان محل اتصال برای دومین‌های SH2 موجود در تیروزین کینازهای خانواده SYK به نام‌های SYK و ZAP70 بکار گرفته می‌شوند (شکل ۳-۷). به کارگیری SYK یا ZAP70 در کنار پذیرنده آنتی‌ژنی از طریق برهم‌کنش اختصاصی دومین SH2-فسفو تیروزین، یک مرحله کلیدی در القای فعال شدن لنفوسیت‌ها با واسطه آنتی‌ژن می‌باشد. دومین‌های SH3 نیز حدود ۱۰۰ اسید آمینه طول دارند و این دومین‌ها واسطه برهم‌کنش‌های پروتئین-پروتئین از طریق اتصال به نواحی غنی از پرولین اما بدون فسفوریله شدن، در پروتئین‌های خاصی می‌باشند. نوع دیگری از دومین چندواحدی، دومین شبه پلکستترین (pleckstrin homology (PH domain) نامیده می‌شود که می‌تواند فسفولیپیدهای خاصی را شناسایی نماید. دومین‌های PH در تعدادی از مولکول‌های سیگنال‌رسان از جمله تیروزین کیناز BTK خانواده TEC، فسفاتیدیل اینوزیتول تری فسفات (PIP $_3$) را شناسایی می‌نمایند. PIP $_3$ یک بخش لیپیدی (lipid moiety) در قسمت داخلی غشاء

مرحله متفاوت از ماده، شبیه شکل گرفتن قطره روغن در آب، به قطرات کوچک تبدیل می‌شوند. پروتئین‌های جدا شده از فاز پس از آنکه به هم نزدیک شده و چگالی‌شان زیاد می‌شود، سیگنال‌ها را به طور مؤثر آغاز، تقویت و منتشر می‌کنند. جداسازی فاز امروزه به عنوان یک مکانیسم اساسی بیولوژیک شناخته می‌شود که در آن مولکول‌های فعال مجزا در یک فاز متفاوت از ساختارهای مجاور تشکیل دهنده سلول مونتاژ می‌شوند. این فرایند در بسیاری از واکنش‌ها از جمله سیگنال‌رسانی و رونویسی اهمیت دارد اما محدود به آنها نیست. این پروسه همچنین در مونتاژ آداپتورها پس از سیگنال‌رسانی پذیرنده سلول T (TCR)، فعال شدن گیرنده‌های سیتوزولی برای اسیدهای نوکلئیک و شکل‌گیری اینفلامازوم‌ها دخالت دارد.

خانواده پذیرنده ایمنی

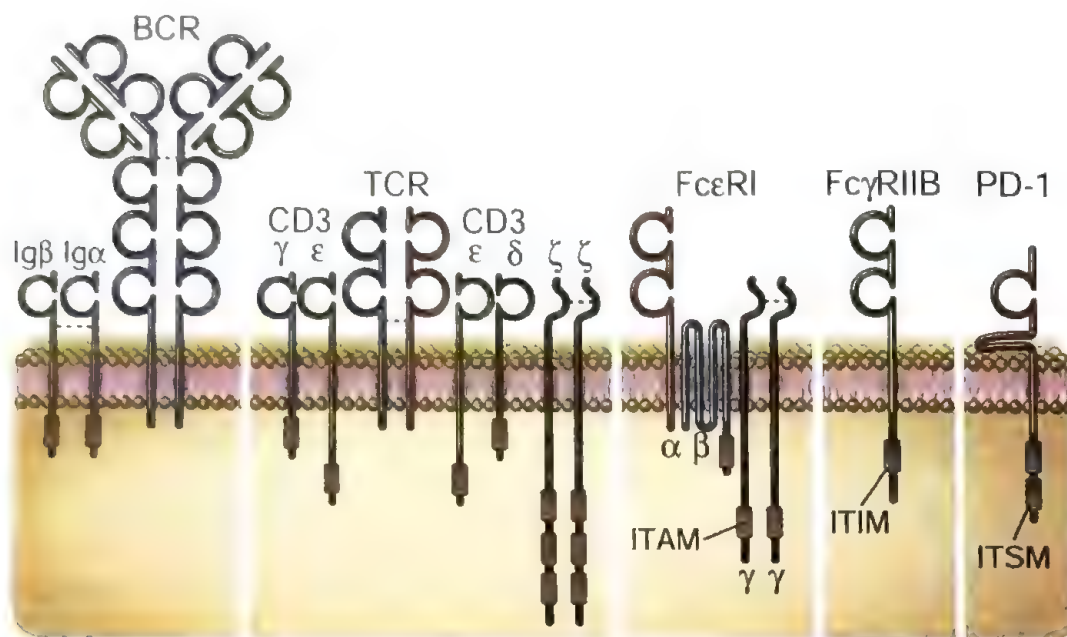
پذیرنده‌های ایمنی، خانواده منحصر به فردی از مجموعه‌های پذیرنده‌ای می‌باشند که عمدتاً از پروتئین‌های غشایی ابرخانواده ایمونوگلوبولین (*Ig*) تشکیل می‌شوند که در شناسایی لیگاند نقش دارند، این پروتئین‌ها همراه با سایر پروتئین‌های سیگنال‌رسان غشاء‌گذر هستند که دارای موتیف‌های حاوی تیروزین در دم‌های سیتوپلاسمی خود می‌باشند (شکل ۵-۷). اگرچه اجزاء سیگنال‌رسانی به طور کلی از پروتئین‌های دخیل در شناسایی لیگاند متمایز می‌باشند اما در تعداد اندکی از اعضا خانواده، پذیرنده، متشکل از یک زنجیره منفرد می‌باشد که در آن دومین خارج سلولی دخیل در شناسایی لیگاند و دم سیتوپلاسمی حاوی واحدهای تیروزین است که در انتقال سیگنال مشارکت می‌نماید. به طور کلی پروتئین‌های سیگنال‌رسان خانواده پذیرنده ایمنی اغلب در مجاور تیروزین کینازهای غیرپذیرنده‌های خانواده SRC قرار دارند که دارای لنگرهای لیپیدی در انتهای N-ترمینال هستند و باعث اتصال آنها به قسمت داخلی غشاء پلاسمایی می‌شوند.

پروتئین‌های سیگنال‌رسان خانواده پذیرنده ایمنی حاوی یکی از سه نوع موتیف سیتوپلاسمی حاوی تیروزین می‌باشند، یکی موتیف فعال‌سازی و دیگری مهارتی و نوع سوم، آنهایی که با توجه به نوع سلول و پذیرنده خاص

نمی‌شود) است که برهم‌کنش‌های پروتئین - پروتئین را میانجی‌گری می‌نمایند. آداپتورها اغلب حاوی نواحی غنی از پرولین می‌باشند که می‌توانند به سایر پروتئین‌های دارای دومین‌های SH3 متصل شوند و همچنین آنها اغلب دارای واحدهای تیروزین هستند که توسط تیروزین کینازها فسفوریله شده و به عنوان محل قرارگیری (*docking site*) برای سایر مولکول‌های سیگنالینگ بکار گرفته می‌شوند. واحدهای اسید آمینه مجاور یک تیروزین فسفوریله شده، تعیین می‌کند که کدام یک از دومین‌های اختصاصی SH2 حاوی پروتئین به آن جایگاه متصل شود. برای مثال یک تیروزین کیناز آغاز کننده یا بالادست ممکن است یک موتیف YxxM (Y نشان دهنده تیروزین، M نشان دهنده متیونین و x نشان دهنده هر نوع اسید آمینه‌ای است) را در یک پروتئین آداپتور فسفوریله کند و این واقعه ممکن است اجازه اتصال به یک دومین SH2 در کیناز لیپیدی فسفاتیدیل اینوزیتول - ۳ کیناز (PI3-kinase) را بدهد. اما سایر پروتئین‌های دارای دومین‌های SH2 متفاوت (حتی اگر تفاوت جزئی باشد) که برای موتیف فسفوریله YXXM اختصاصی نیستند را فراخوانی نمی‌کند. یک توالی غنی از پرولین در پروتئین آداپتور مشابه، ممکن است منجر به اتصال اختصاصی آن به دومین SH3 در یک تیروزین کیناز خاص شود. بنابراین فسفوریله شدن تیروزین آداپتور باعث قرارگیری یک تیروزین کیناز و PI3 - کیناز در مجاور یکدیگر شده، که این منجر به فسفوریله شدن و فعال شدن PI3 - کیناز خواهد شد. در نتیجه انتقال سیگنال می‌تواند به عنوان نوعی از پدیده شبکه اجتماعی (*social networking*) تشبیه شود. سیگنال نخستین (برای نمونه فسفوریله شدن تیروزین) باعث این می‌شود که پروتئین‌ها مجاور یکدیگر در مراکز معینی (آداپتورها) قرار گیرند و باعث فعال شدن آنزیم‌های خاصی شوند که در نهایت جایگیری هسته‌ای یا فعالیت فاکتورهای نسخه‌برداری پائین دست اختصاصی را تحت تأثیر قرار می‌دهند یا وقایع دیگر سلولی همچون پلی‌مریزه شدن اکتین را القاء می‌نمایند.

جداسازی فاز پروتئین‌های سیگنالینگ

یک اصل اساسی در انتقال سیگنال، تشکیل مجموعه‌هایی از مولکول‌های سیگنال‌رسان فعال شده است که در یک



شکل ۵-۷. اعضاء انتخابی خانواده پذیرنده ایمنی. پنج عضو انتخابی خانواده پذیرنده ایمنی ترسیم شده‌اند. به طور نمونه پذیرنده‌های ایمنی که سلول‌های ایمنی را فعال می‌نمایند دارای زنجیره‌های پلی‌پپتیدی مجزا برای شناسایی و زنجیره‌های پلی‌پپتیدی همراه حاوی ITAM‌های سیتوزولی می‌باشند. نمونه‌های نشان داده شده شامل پذیرنده سلول (BCR) B، پذیرنده سلول T (TCR) و پذیرنده بامیل پیوندی بالا برای IgE می‌باشند. پذیرنده‌های مهاری در سیستم ایمنی به طور معمول دارای موتیف‌های ITIM روی قسمت سیتوزولی زنجیره مشابه می‌باشند که از دومین خارج سلولی جهت شناسایی لیگاند استفاده می‌نماید. پذیرنده مهاری نشان داده شده، FcγRIIB روی سلول‌های B و سلول‌های میلونید یافت می‌شود. رسیپتور مهاری PD-1 روی سلول‌های T، همچنین دارای موتیف ITSM در دم سیتوزولی خود می‌باشد. Ig, Immunoglobulin; ITAM, immunoreceptor tyrosine-based activation motif; ITIM, immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif

می‌باشند که هر کدام به یکی از دو موتیف فسفوریله $YxxL/I$ در ITAM متصل می‌شوند. اتصال کیناز Syk یا ZAP70 به یک ITAM فسفریله شده باعث تغییر ساختار فضائی می‌شود که کیناز را فعال کرده، منجر به وقایع سیگنال‌رسانی اضافی می‌شود که موجب فعال شدن سلول ایمنی می‌شود. برخی از پذیرنده‌های ایمنی، پاسخ‌های سلولی را مهاری می‌نمایند و زنجیره‌های سیگنال‌رسان این پذیرنده‌ها دارای موتیف حاوی تیروزین که تا حدودی متفاوت می‌باشند که به نام **موتیف‌های مهاری با ساختار تیروزین در پذیرنده ایمنی (immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif)** ITIM نامیده می‌شوند؛ این موتیف‌ها دارای توالی محافظت شده $V/L/IxYxxL$ می‌باشند که V نشان دهنده والین است. ITIM‌های فسفوریله شده، تیروزین فسفاتازها یا لپیدازینوزیتول فسفاتازها را به کار می‌گیرند که آنزیم‌هایی

ایمنی‌شان، هم فعالیت فعال‌کنندگی دارند و هم فعالیت مهاری (شکل ۵-۷ را ببینید). موتیف فعال‌سازی با ساختار تیروزین در پذیرنده ایمنی (**immunoreceptor tyrosine-based activating motifs**, ITAM) ها درون پذیرنده‌های دخیل در فعال شدن سلول و پروتئین‌های مربوطه یافت می‌شوند و دارای توالی $YxxL/I(x)_6-8YxxL/I$ می‌باشند به طوری که Y نشان دهنده اسید آمینه تیروزین، L نشان دهنده لو سین، I نشان دهنده ایزولوسین و x نشان دهنده هر نوع اسید آمینه‌ای است. هر دو زیرواحد تیروزین موجود در موتیف‌های ITAM می‌توانند، توسط کینازهای خانواده SRC، زمانی که پذیرنده‌های ایمنی توسط لیگاندهایشان فعال می‌شوند، فسفوریله شوند. ITAM‌های دارای تیروزین فسفوریله SYK یا ZAP70 را فرا می‌خوانند. این تیروزین کینازها حاوی دومین‌های تکراری SH2

ویژگی‌های عمومی سیگنال‌رسانی در پذیرنده‌های آنتی‌ژن

انتقال سیگنال در پایین‌دست پذیرنده‌های آنتی‌ژنی سلول *B* و *T* با ترتیب مشابهی از وقایع، مشخص می‌شوند، که شامل موارد زیر می‌باشد:

- اتصال پذیرنده به لیگاند باعث تجمع پذیرنده‌ها توسط لیگاندهای چندظرفیتی شده و منجر به فعال شدن کیناز خانواده SRC همراه خواهد شد. در برخی موارد، یک کیناز SRC با پذیرنده و پروتئین‌های مرتبط با آن مجاور می‌گردد. اتصال پذیرنده به لیگاند همچنین القاکننده باز شدن تاخوردگی (unfolding) دم سیتوپلاسمی زنجیره پلی‌پپتیدی می‌شود که جزئی از پذیرنده می‌باشد. این تغییر شکل فضایی به واحدهای تیروزین از قبل مخفی شده موتیف ITAM سیتوزولی، این اجازه را می‌دهد تا جهت فسفریله شدن توسط کیناز خانواده SRC در دسترس قرار بگیرند.

- کیناز خانواده SRC فعال، تیروزین‌های در دسترس را در ITAM‌های پروتئین‌های سیگنال‌رسان که جزئی از مجموعه پذیرنده می‌باشند، فسفریله می‌نماید.

- دو تیروزین فسفریله در یک ITAM منفرد، توسط کینازهای SRC و یا ZAP70 از طریق دومین‌های تکراری SH2 شناسایی می‌شوند. هر یک از دومین‌ها به یک فسفوتیروزین ITAM متصل می‌شوند.

- فراخوانی SYK یا ZAP70 به ITAM فسفریله شده، باعث فعال شدن این تیروزین کیناز و سپس فسفریله شدن تیروزین موجود در چندین پروتئین آداپتور و آنزیم‌های فعال‌کننده مسیرهای سیگنال‌رسان مشخصی در پائین دست پذیرنده ایمنی می‌شود.

این ترتیب وقایع بعداً با جزئیات بیشتر در مفهوم سیگنال‌رسانی پذیرنده سلول *T* و *B* در این فصل شرح داده می‌شود.

تغییرات در قدرت سیگنال‌رسانی TCR و BCR پاسخ‌های لنفوسیت‌ها را در طی تکامل و فعال شدن آنها تحت تأثیر قرار می‌دهد. به عبارت دیگر حضور تعداد متفاوت از مولکول‌های سیگنال‌رسان فعال القاء شده توسط

هستند که واحدهای فسفات را از بخش‌های فسفوتیروزین یا از برخی لیپید فسفات‌ها برمی‌دارند و در نتیجه فعال شدن پذیرنده ایمنی براساس ITAM را ضعیف می‌نمایند. پذیرنده‌های خاصی حاوی یک موتیف سیتوزولی به نام ITSM (Immunoreceptor tyrosine-based switch motif) هستند که دارای توالی محافظت شده TXYXXV/I می‌باشند. همان‌گونه که در مورد ITSM موجود در دم سیتوپلاسمی PD-1 دیده می‌شود، این موتیف گاهی می‌تواند به صورت مهارتی عمل کرده و دومین SH2 حاوی تیروزین فسفات را فراخوانی کند. به این موتیف، موتیف سوئیچ گفته می‌شود زیرا در برخی از پذیرنده‌ها (برای مثال خانواده SLAM) این موتیف می‌تواند بین اتصال به تیروزین فسفاتاز SHP2 و اتصال به تیروزین کینازها نظیر FYN، بسته به وجود یا عدم وجود مولکول آداپتوری به نام SAP (SLAM-associated protein) سوئیچ نماید. از این رو، ITSM می‌تواند هر دو عملکرد مهارتی و فعالی را میانجی‌گری کند.

اعضاء خانواده پذیرنده ایمنی شامل پذیرنده‌های آنتی‌ژنی روی هر دو سلول *B* و *T*، پذیرنده *Fc* روی سلول‌های *B*، سلول‌های میلوتیدی و ماست سل‌ها و پذیرنده‌های فعال‌کننده و مهارتی روی سلول‌های *NK*، *B* و *T* می‌باشند (شکل ۵-۷). پروتئین‌های شناسایی‌کننده بسیاری از پذیرنده‌های فعال‌کننده در سیستم ایمنی، فاقد موتیف‌های سیگنال‌رسانی در دم سیتوزولی خود می‌باشند اما با تشکیل تجمعاتی در حضور پروتئین‌های حاوی ITAM، به انتقال سیگنال به واسطه تجمعات شکل گرفته کمک می‌کنند. این پروتئین‌های سیگنال‌رسان شامل زنجیره زتا (ζ) و پروتئین‌های CD3 مجموعه پذیرنده سلول *T* (TCR)، پروتئین‌های $Ig\alpha$ و $Ig\beta$ همراه با پذیرنده‌های آنتی‌ژنی در سلول‌های *B* و اجزاء چندین پذیرنده *Fc* و پذیرنده فعال‌کننده NKG2D روی سلول‌های *NK* می‌باشند (فصل ۴ را ببینید). چندین پذیرنده مهارتی شامل CD22 روی سلول‌های *B*، $Fc\gamma RII$ روی سلول‌های *B* و سایر سلول‌ها و چندین پذیرنده مهارتی سلول *NK* می‌باشند که حاوی ITIM در دومین‌های سیتوپلاسمی هستند. رسپتور مهارتی PD-1 در سلول‌های *T* حاوی موتیف‌های ITSM و ITIM در دم خود می‌باشند.

همزمان به کمپلکس آنتی‌ژنی مشابه شناسایی شده توسط پذیرنده آنتی‌ژنی، تسهیل می‌نماید. کمک پذیرنده آنزیم‌های سیگنال‌رسان متصل به دم سیتوپلاسمی خود را فرا می‌خواند و در نتیجه می‌تواند فسفوریلاسیون ITAM و فعال شدن پذیرنده آنتی‌ژن را زمانی که آنتی‌ژن، کمک پذیرنده را در مجاورت پذیرنده آنتی‌ژن قرار می‌دهد، تسهیل نماید. کمک پذیرنده‌های موجود بر روی سلول‌های T، همان پروتئین‌های CD4 و CD8 می‌باشند که دو زیررده مجزا از نظر عملکرد هستند. پذیرنده نوع ۲ کمپلمان (CR2/CD21) یک کمک پذیرنده بر روی سلول‌های B می‌باشد (فصل ۱۲ را ببینید).

- **تعدیل سیگنال‌رسانی از طریق پذیرنده‌های مهاري.** مهمترین پذیرنده‌های مهاري در سلول‌های T شامل CTLA-4 و PD-1 می‌باشند، در حالی که پذیرنده‌های مهاري مهم در سلول‌های B از میان سایر پذیرنده‌ها، CD22 و FcγRIIB می‌باشند. نقش این مهارکننده‌ها بعداً در این فصل مورد بحث قرار خواهد گرفت.

علاوه بر این، سیگنال‌های پذیرنده آنتی‌ژنی در برخی شرایط، با سیگنال‌های حاصل از پروتئین‌هایی به نام پذیرنده‌های کمک تحریکی (costimulatory receptor) همکاری می‌نمایند و سطح دیگری از کنترل را به روند فعال شدن لنفوسیت اضافه می‌کنند. این روند برای فعال شدن سلول T به بهترین حالت مستندسازی شده است. پذیرنده‌های کمک تحریکی به اصطلاح «سیگنال دوم» را برای لنفوسیت‌ها فراهم می‌نمایند (شناسایی آنتی‌ژن سیگنال اول می‌باشد) و تضمین می‌نماید که پاسخ‌های ایمنی در شرایط بهینه، توسط پاتوژن‌های عفونی و مواد شبه میکروب القاء شود که عوامل القاء کننده و فعال کننده کمک محرک‌ها هستند (شکل ۱۹-۴ و ۳-۹ را ببینید). برخلاف کمک پذیرنده‌ها (coreceptor)، پذیرنده‌های کمک تحریکی به همان آنتی‌ژن‌هایی که توسط پذیرنده‌های آنتی‌ژنی شناسایی می‌شود، متصل نمی‌شوند؛ بلکه عمدتاً به لیگاندهایی کاملاً متمایز در سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن متصل می‌شوند که توسط عوامل پاتوژن و سایر تهدیدات بالقوه خطرناک القاء می‌گردند. سیگنال‌های خروجی در پایین

پذیرنده‌های متصل شده به آنتی‌ژن، به طرق مختلف توسط لنفوسیت‌ها تفسیر می‌شود. برای مثال، در طی تکامل لنفوسیت‌ها، سیگنال‌رسانی ضعیف پذیرنده آنتی‌ژن جهت بقای کلون‌های دارای پذیرنده عملکردی (گزینش مثبت) و سیگنال‌رسانی قوی جهت القای آپوپتوز در کلون‌های دارای پذیرنده‌های خودواکنشگر (گزینش منفی) ضروری می‌باشد. در لنفوسیت‌های بالغ، معمولاً سیگنال‌رسانی قوی منجر به گسترش کلون و تمایز لنفوسیت‌های بکر و کسب عملکردهای مربوط به دفاع میزبان به واسطه لنفوسیت‌های مجری می‌گردد.

سیگنال‌رسانی پذیرنده آنتی‌ژنی توسط سه مکانیسم که مخصوص این دسته از پذیرنده‌ها می‌باشند، تعدیل و تنظیم می‌شود. برخی از مکانیسم‌ها شرح داده شده‌اند.

- **استفاده پیش‌رونده از ITAM.** یکی از راه‌های احتمالی که مقادیر خروجی سیگنال توسط پذیرنده‌های آنتی‌ژنی تغییر می‌کند، فسفوریله شدن تعداد متفاوتی از تیروزین‌های ITAM پس از اشغال پذیرنده است. کمپلکس TCR دارای ۶ زنجیره سیگنال‌رسان و ۱۰ عدد ITAM می‌باشد و تعداد بیشتری از ITAM‌ها زمانی که آنتی‌ژن قویتر و طولانی‌تر به TCR متصل شود، ممکن است فسفوریله شوند. در نتیجه تعداد ITAM‌های فسفوریله شده یک تفسیر سیتوزولی از قدرت آنتی‌ژنی است که به TCR متصل می‌شود و میل پیوندی آنتی‌ژن می‌تواند طبیعت پاسخ سلولی را تحت تأثیر قرار دهد. BCR فقط دارای دو ITAM است اما به دلیل این که این تعداد هنگامی که چندین پروتئین پذیرنده توسط آنتی‌ژن‌های چندظرفیتی اتصال متقاطع می‌یابد، افزایش می‌یابد، لذا میزان اتصال متقاطع توسط آنتی‌ژن‌ها، تعداد ITAM‌هایی که مورد استفاده قرار می‌گیرند را تعیین می‌نماید؛ در نتیجه پاسخ‌های متفاوتی در مقابل آنتی‌ژن‌های با میل‌های پیوندی و ظرفیت‌های متفاوت، تولید می‌شود.

- **افزایش فعال شدن سلولی توسط کمک پذیرنده‌ها.** کمک پذیرنده (coreceptor)، یک پروتئین سیگنال‌رسان غشاء‌گذر بر روی یک لنفوسیت می‌باشد که فعال شدن پذیرنده آنتی‌ژنی را از طریق اتصال

بنابراین، بخش خارج سلولی هتروداایمر $\alpha\beta$ TCR دارای تشابه ساختاری با قطعه اتصال به آنتی ژن (Fab) یک مولکول Ig است که از مناطق V و C زنجیره سبک و منطقه V و اولین منطقه C زنجیره سنگین تشکیل شده است (فصل ۵ را ببینید).

نواحی V زنجیره های α و β TCR شامل توالی های اسید آمینه ای کوتاهی هستند که در TCR های مختلف با هم متفاوتند و تشکیل دهنده مناطق بسیار متغیر و یا نواحی شاخص های - مکمل (CDRs) می باشند. سه CDR زنجیره α در مجاورت سه منطقه مشابه در زنجیره β قرار گرفته و بخشی از TCR را که به صورت اختصاصی، کمپلکس پپتید - MHC را شناسایی می کند، تشکیل می دهند (شکل ۷-۷). هر زنجیره TCR، همانند زنجیره های سبک و سنگین Ig به وسیله چندین قطعه ژنی کد می شوند که در طی بلوغ لنفوسیت های T، بهم متصل می گردند (فصل ۸ را ببینید).

نواحی C هر دو زنجیره α و β منتهی به یک ناحیه لولای کوتاه متشکل از واحدهای سیستمین می شوند که در تشکیل پیوند دی سولفیدی جهت اتصال دو زنجیره شرکت می کنند. به دنبال هر ناحیه لولا، یک بخش غشاگذر هیدروفوبیک و دم های سیتوپلاسمی به طول ۱۲-۵ اسید آمینه در انتهای کربوکسی قرار دارد. همانند IgM غشایی بر سطح سلول های B (جلوتر توضیح داده می شود)، این نواحی سیتوپلاسمی نیز کوتاه تر از آن هستند که بتوانند سیگنال ها را انتقال دهند و بنابراین سایر پروتئین های دارای موتیف ITAM که همراه TCR می باشند جهت انتقال سیگنال کمپلکس پذیرنده آنتی ژنی عمل می نمایند.

پروتئین های CD3 و ζ به صورت غیرکووالان با هتروداایمر $\alpha\beta$ TCR برای تشکیل کمپلکس TCR همراه می شوند و هنگام شناسایی آنتی ژن توسط TCR، این پروتئین های همراه، سیگنال هایی را انتقال می دهند که منجر به فعال شدن سلول T می شوند. اجزای کمپلکس TCR در شکل ۸-۷ نشان داده شده است. پروتئین های CD3 و زنجیره ζ در تمام سلول های T بدون توجه به ویژگی آنها مشابه هستند که با نقش آنها در انتقال سیگنال و عدم دخالت آنها در شناسایی آنتی ژن سازگار می باشد. همچنین پروتئین های CD3 و ζ برای بروز سطحی کمپلکس پذیرنده کامل روی سلول های T ضروری می باشند.

دست پذیرنده های کمک تحریکی با سیگنال های حاصل از پذیرنده آنتی ژن همکاری کرده تا لنفوسیت ها به طور کامل فعال شوند. پذیرنده کمک تحریکی شاخص روی سلول های T، CD28 است که زمانی فعال می گردد که به مولکول های کمک تحریکی (CD80) B7-1 و (CD86) B7-2 بیان شده روی سلول های عرضه کننده آنتی ژن (APC) متصل شوند (فصل ۹ را ببینید).

بحث پیرامون اصول کلی سیگنال رسانی در سیستم ایمنی، زمینه را برای بررسی جزئیات بیشتر مسیرهای اختصاصی در سلول های B و T توسط پذیرنده های آنتی ژنی و سایر محرک ها، فراهم می سازد.

کمپلکس پذیرنده سلول T و سیگنال رسانی سلول T

TCR در اوایل دهه ۱۹۸۰، تقریباً همزمان با تعریف ساختار مولکول های MHC متصل به پپتید، که لیگاند های سلول T می باشند، کشف شد (فصل ۶ را ببینید). روش های مورد استفاده در شناسایی پروتئین های TCR و ژن های کد کننده آن بر پایه فرضیه شباهت آنها به پروتئین ها و ژن های ایمونوگلوبولین متکی بودند. ما اکنون می دانیم که TCR ها مشابه آنتی بادی ها هستند اما تفاوت های مهمی بین این دو نوع از پذیرنده های آنتی ژنی وجود دارد (جدول ۷-۱).

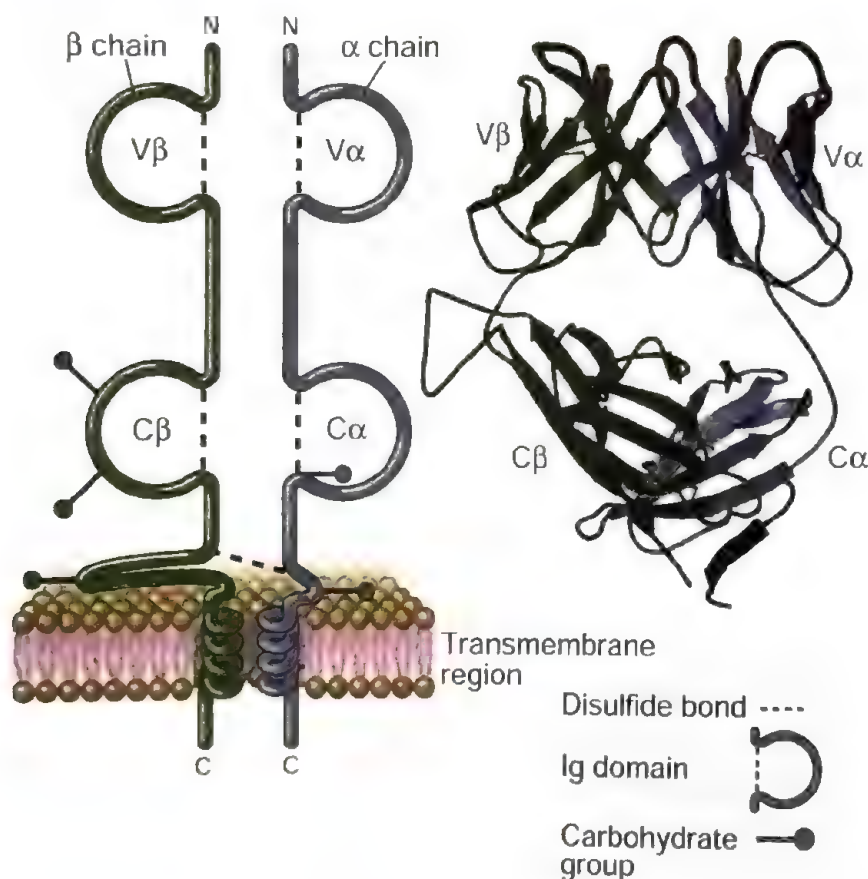
پذیرنده آنتی ژنی سلول T

پذیرنده آنتی ژنی سلول های T یاریگر $CD4^+$ و CTL های $CD8^+$ محدود به MHC شامل هتروداایمری از دو زنجیره پلی پپتیدی غشاء گذر به نام های α و β TCR می باشند که از طریق پیوندهای دی سولفیدی کووالان بین واحدهای سیستمین خارج سلولی به همدیگر متصل شده اند (شکل ۷-۶). سلول های T بارز کننده این نوع از TCR، سلول های $\alpha\beta$ نامیده می شوند. نوع دیگری از TCR که کمتر رایج می باشد از زنجیره های γ و δ تشکیل شده است و سلول هایی که این TCR بر سطحشان بارز می شود سلول های $\gamma\delta$ نام دارند. هر زنجیره α و هر زنجیره β TCR شامل یک دومین متغیر (V) شبه - Ig در انتهای آمینی، یک دومین ثابت (C) شبه - Ig، یک ناحیه غشاء گذر هیدروفوبیک و یک ناحیه کوتاه سیتوپلاسمی می باشد.

جدول ۷-۱. ویژگی‌های پذیرنده‌های آنتی‌ژنی لنفوسیت

ایمونوگلوبولین (Ig)	پذیرنده سلول T (TCR)	اجزاء
زنجیره‌های سنگین و سبک	زنجیره‌های α و β (معمولی‌ترین فرم TCR)	
زنجیره سنگین: یک دومین V، سه یا چهار دومین C زنجیره سبک: یک دومین V و یک دومین C	یک دومین V و یک دومین C در هر زنجیره	تعداد دومین‌های Ig
شش عدد (سه عدد در هر زنجیره)	شش عدد (سه عدد در هر زنجیره)	تعداد CDRهایی که در اتصال به آنتی‌ژن نقش دارند
Ig β و Ig α	CD3 و ζ	مولکولهای انتقال‌دهنده سیگنال همراه
10^{-7} - 10^{-11} M	10^{-5} - 10^{-7} M	میل پیوندی برای آنتی‌ژن (K_d)
		تغییرات پس از فعال‌شدن سلولی
بلی	خیر	تولید فرم ترشخی
بلی	خیر	ایزوتایپ سوئیچینگ
بلی	خیر	موتاسیون‌های سوماتیک

CDRs, complementarity-determining regions



شکل ۷-۶. ساختار پذیرنده سلول T. تصویر شماتیک $\alpha\beta$ TCR (سمت چپ) نشان می‌دهد که دومین‌های یک TCR معمول، اختصاصی کمپلکس پپتید-MHC می‌باشند. بخش اتصال به آنتی‌ژن TCR به وسیله دومین‌های $V\alpha$ و $V\beta$ تشکیل می‌شود. تصویر روبانی (سمت راست) ساختار بخش خارج سلولی یک TCR را نشان می‌دهد که به وسیله کریستالوگرافی اشعه X مشخص شده است. لوب‌های بسیار متغیر که جایگاه اتصال به پپتید-MHC را تشکیل می‌دهند، در قسمت بالا هستند. Ig, immunoglobulin

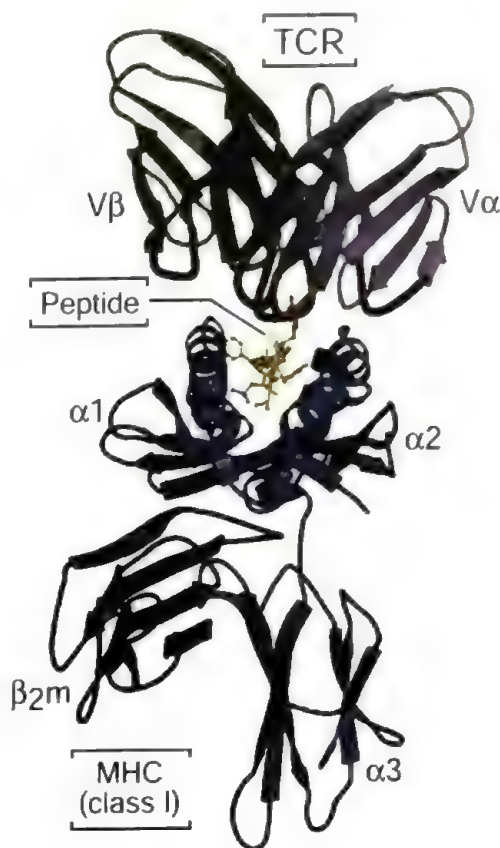
یکدیگر متصل شده‌اند، می‌باشد.

طول دومین‌های سیتوپلاسمی پروتئین‌های δ و ϵ از ۴۴ تا ۸۱ اسید آمینه متغیر است و هر یک از این دومین‌ها دارای یک ITAM می‌باشد. زنجیره ζ از یک منطقه خارج سلولی کوتاه با ۹ اسید آمینه، یک منطقه غشاء‌گذر شامل یک واحد اسیدآسپارتیک با بار منفی (مشابه با زنجیره‌های CD3) و یک منطقه سیتوپلاسمی طویل (۱۱۳ اسید آمینه) که حاوی سه ITAM می‌باشد، تشکیل شده است. زنجیره η معمولاً به صورت همودایمر بارز می‌شود و همچنین با پذیرنده‌های انتقال‌دهنده سیگنال بر روی لنفوسیت‌های دیگر غیر از سلول‌های T نظیر پذیرنده $\text{Fc}\gamma\text{RIII}$ (Fc γ) موجود بر روی سلول‌های NK نیز همراه می‌باشد.

اشغال TCR توسط لیگاند‌های پپتید - MHC باعث تجمع کمک پذیرنده‌ها با پذیرنده‌های آنتی‌ژنی و فسفوریله شدن واحدهای تیروزین ITAM در پروتئین‌های CD3 و ζ می‌شود. به علاوه، شناسایی کمپلکس پپتید - MHC توسط TCR احتمالاً باعث القای تغییرات فضایی در TCR می‌گردد که ITAM‌های همراه با CD3 یا زنجیره‌های ζ متصل به پذیرنده را در دسترس قرار می‌دهد تا توسط کینازهای خانواده SRC فسفوریله شوند. علاوه بر کمپلکس TCR، سلول‌های T چندین پروتئین دیگر را بارز می‌کنند که به شناسایی لیگاند‌هایی بر روی سلول‌های APC می‌پردازند و نقش‌های مهمی در پاسخ‌های سلول T ایفا می‌کنند (شکل ۹-۷).

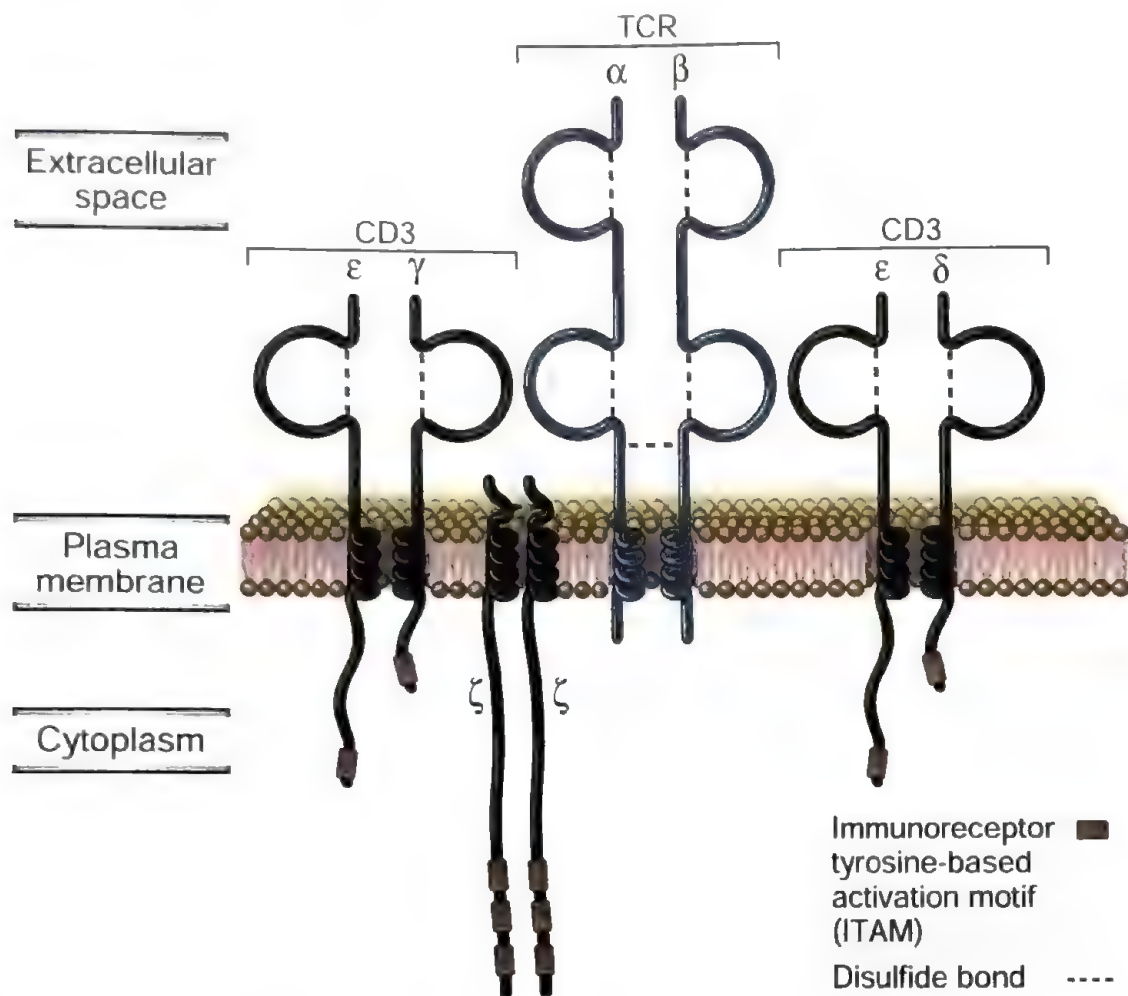
نقش کمک پذیرنده‌های CD4 و CD8 در فعال شدن سلول T

CD4 و CD8 کمک پذیرنده‌های سلول T هستند که به نواحی غیر پلی‌مورف مولکول‌های MHC اتصال می‌یابند و سیگنال‌رسانی کمپلکس TCR را در حین فعال شدن سلول T تسهیل می‌نمایند (شکل ۹-۷ را ببینید). سلول‌های $\alpha\beta$ T بالغ، CD4 یا CD8 را بروز می‌دهند اما نه هر دوی آنها را. CD4 و CD8 به ترتیب با مولکول‌های MHC کلاس II و کلاس I واکنش متقابل می‌دهند و مسئول محدودیت این کلاس‌های سلول T به MHC کلاس I یا II می‌باشند (فصل ۶ را ببینید).



شکل ۷-۷. اتصال TCR به یک کمپلکس پپتید - MHC. دومین‌های V یک TCR نشان داده شده‌اند که با یک مولکول MHC کلاس I انسان (HLA-A2) که پپتیدهای ویروسی (به رنگ زرد) را عرضه می‌کنند، وارد واکنش می‌شوند. تصویر بالا ساختمان کمپلکس سه مولکولی پپتید - MHC-TCR که با روش کریستالوگرافی اشعه X تهیه شده است را از روبرو نشان می‌دهد. TCR, T cell receptor.

پروتئین‌های δ و ϵ CD3 مشابه یکدیگر می‌باشند. نواحی خارج سلولی انتهای آمینی هر یک از زنجیره‌های δ و ϵ در CD3 دارای یک دومین منفرد شبه Ig است، در نتیجه این سه پروتئین عضوی از ابرخانواده Ig می‌باشند. قطعات غشاء‌گذر هر سه زنجیره CD3 و زنجیره ζ دارای یک واحد اسید آمینه اسیدآسپارتیک با بار منفی می‌باشند که به واحدهای با بار مثبت لیزین و آرژنین دومین‌های غشاء‌گذر زنجیره‌های α و β TCR متصل می‌شوند لذا TCR، CD3 و ζ به صورت یک کمپلکس با یکدیگر مرتبط می‌باشند. هر کمپلکس TCR دارای یک هترودایمر $\alpha\beta$ TCR همراه با یک هترودایمر $\gamma\delta$ از CD3، یک هترودایمر $\delta\epsilon$ از CD3 و یک همودایمر $\zeta\zeta$ که به صورت کووالان توسط پیوند دی‌سولفید به

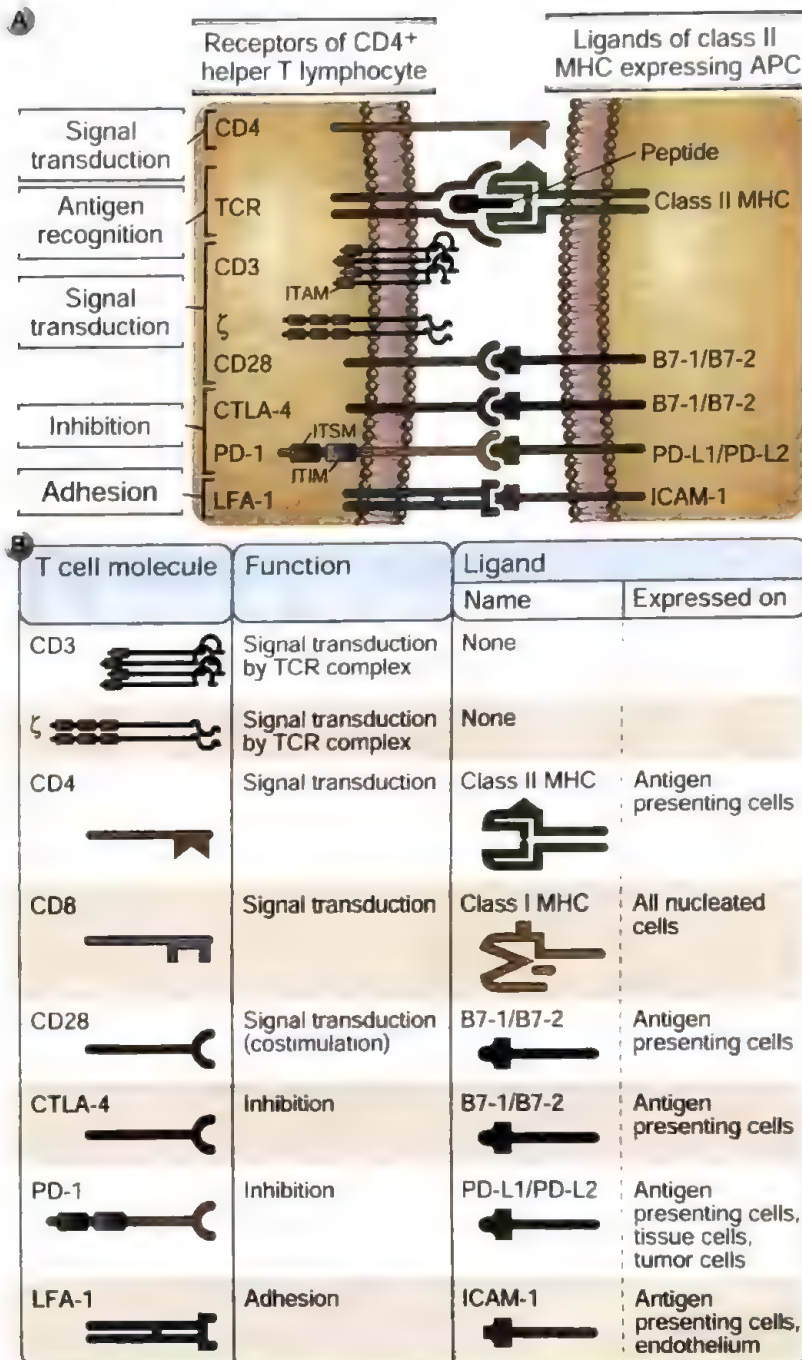


شکل ۷-۸. اجزای کمپلکس TCR. کمپلکس TCR در سلول‌های T محدود به MHC حاوی $\alpha\beta$ TCR می‌باشد که به صورت غیر کووالان به پروتئین‌های CD3 و زنجیره ζ متصل شده است. ارتباطات این پروتئین‌ها به وسیلهٔ اسید آمینه‌های باردار در مناطق غشاء‌گذر آنها، صورت می‌گیرد (نشان داده نشده است).

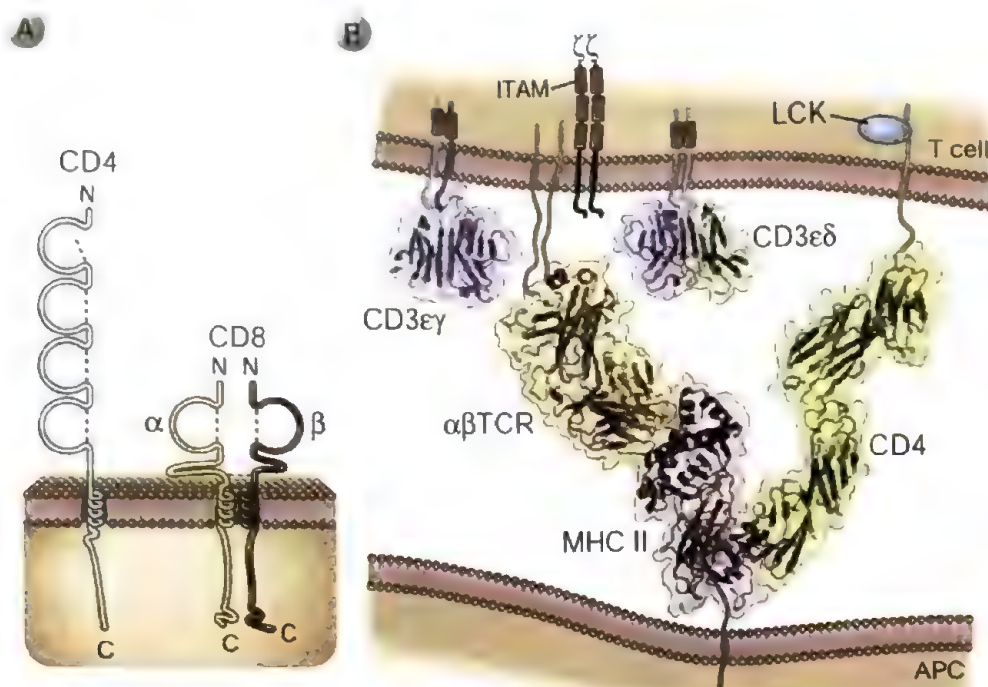
مولکول استفاده می‌کند (فصل ۲۱ را ببینید).

اکثر مولکول‌های CD8 هتروداایمرهای متشکل از دو زنجیره مرتبط با هم به نام‌های $CD8\alpha$ و $CD8\beta$ هستند که با پیوند دی‌سولفیدی به یکدیگر متصل شده‌اند (شکل ۷-۱۰ را ببینید). هر دو زنجیره α و β از یک دومین منفرد Ig خارج سلولی، یک ناحیه غشاء‌گذر هیدروفوبیک و یک دم سیتوپلاسمی شدیداً بازی با طولی در حدود ۲۵ اسید آمینه تشکیل شده است. سلول‌های T فعال مانند سلول‌های $T\gamma\delta$ می‌توانند همودایمرهای $CD8\alpha\alpha$ را بیان کنند. دومین Ig $CD8$ عمدتاً به دومین غیر پلی‌مورف $\alpha 3$ مولکول‌های MHC کلاس I متصل می‌شود و همچنین با قطعات دومین $\alpha 2$ و $\beta 2$ میکروگلوبولین نیز میانکنش دارد.

$CD4$ و $CD8$ گلیکوپروتئین‌های غشاء‌گذر از اعضای ابرخانوادهٔ Ig هستند (شکل ۷-۱۰). $CD4$ به صورت یک منومر بر سطح سلول‌های T محیطی و تیموسیت‌ها و نیز با سطوح کمتر بر سطح فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای و برخی سلول‌های دندریتیک بارز می‌گردد. $CD4$ دارای چهار دومین خارج سلولی شبه-Ig، یک ناحیه غشاء‌گذر هیدروفوبیک و یک دم سیتوپلاسمی شدیداً بازی با طول ۳۸ اسید آمینه می‌باشد. پروتئین $CD4$ از طریق دو دومین شبه-Ig انتهای آمینی خود به دو دومین غیر پلی‌مورف $\alpha 2$ و $\beta 2$ از مولکول MHC کلاس II متصل می‌شود. ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV) از $CD4$ به عنوان یک پذیرنده برای ورود به لنفوسیت‌های T و سایر سلول‌های ایمنی بارز کننده این



شکل ۹-۷. جفت‌های لیگاند - پذیرنده دخیل در فعال‌شدن سلول T. A. مولکول‌های سطحی اصلی سلول‌های $CD4^+$ T دخیل در پاسخگویی این سلول‌ها (پذیرنده‌ها) و مولکول‌های روی APC (لیگاند‌ها) شناسایی شوند توسط پذیرنده‌ها نشان داده شده است. سلول‌های $CD8^+$ T نیز به طور مشابه از اکثر این مولکول‌ها استفاده می‌نمایند به جز این که TCR مجموعه پپتید - MHC کلاس I را شناسایی می‌نماید و کمک محرک، CD8 می‌باشد که MHC کلاس I را شناسایی می‌کند. موتیف‌های ITAM نواحی از پروتئین‌های سیگنال‌رسان می‌باشند که در واحدهای تیروزین فسفوریله، جایگاه‌های قرارگیری (docking site) برای سایر مولکول‌های سیگنال‌رسان می‌شوند. CD3 از سه زنجیره پلی‌پپتیدی به نام‌های γ ، δ و ϵ تشکیل شده است که در اشکال دوتایی ($\gamma\epsilon$ و $\delta\epsilon$) سازماندهی شده‌اند (همان‌طور که در شکل ۸-۷ نشان داده شده است). برخی پذیرنده‌های مهاری نظیر PD1 به علاوه موتیف‌های "Switch" (ITSM)، حاوی Immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif (ITIMs) سیتوپلاسمی می‌باشند. B. مولکول‌های مهم سلول‌های T که در فعال یا مهارکردن پاسخ‌ها به آنتی‌ژن شرکت می‌کنند، اما پذیرنده آنتی‌ژنی محسوب نمی‌شوند، خلاصه شده‌اند. APC، سلول عرضه‌کننده آنتی‌ژن؛ CTLA-4، آنتی‌ژن ۴ نفوسیت T سلول‌کش؛ ICAM-1، مولکول چسبان بین سلولی ۱؛ LFA-1، آنتی‌ژن مرتبط با عملکرد لکوسیتی ۱؛ PD-1، مرگ برنامه‌ریزی شده - ۱؛ PDL1/2، لیگاند‌های ۱ و ۲ مرگ برنامه‌ریزی شده؛ MHC، کمپلکس سازگاری بافتی اصلی؛ TCR، گیرنده سلول T.



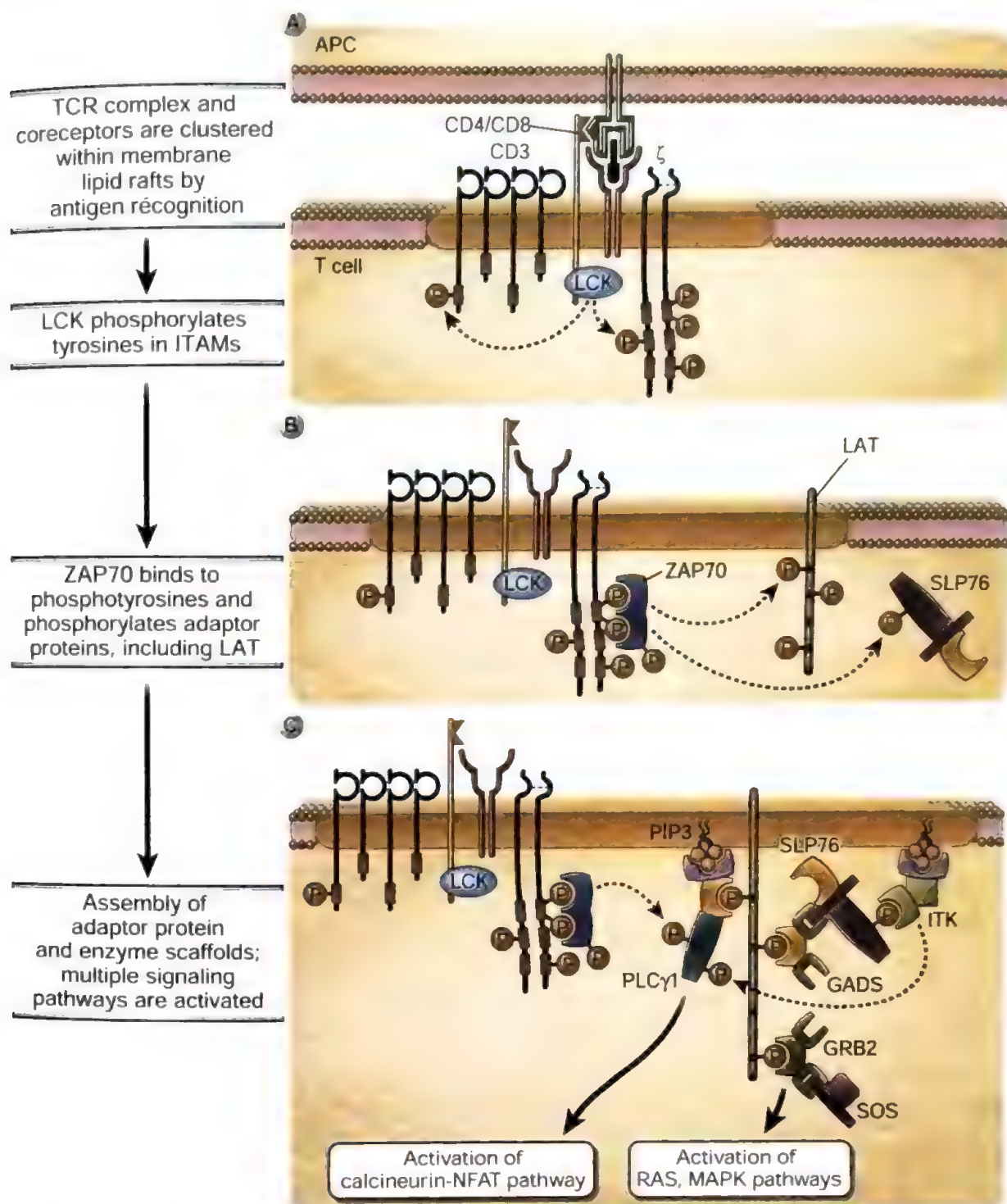
شکل ۷-۱۰. نمای شماتیک ساختار کمک پذیرنده‌های CD4 و CD8. A. پروتئین CD4، یک مونومر اینتگرال غشایی است که از ۴ دومین Ig خارج سلولی، یک دومین غشاء گذر و یک دم سیتوپلاسمی تشکیل می‌شود. پروتئین CD8 یا به صورت هتروداایمر اینتگرال غشایی $\alpha\beta$ با پیوندی سولفیدی و یا به صورت همودایمر $\alpha\alpha$ با پیوندی سولفیدی (نشان داده نشده است) می‌باشد. هر زنجیره یک دومین Ig خارج سلولی دارد. B. CD4 روی سلول‌های T به همراه یک قطعه ثابت هتروداایمر MHC کلاس II روی سلول عرضه کننده آنتی‌ژنی که با پذیرنده سلول T روی همان سلول T واکنش می‌دهد. توجه کنید که قطعات سیتوپلاسمی در دو مولکول CD4 و CD8 و زنجیره زتا که به صورت شماتیک نمایش داده شده است می‌توانند با LCK همراه گردند. ITAM, immunoreceptor tyrosine-based activation motif

موجود در کمپلکس TCR یعنی CD3 و ζ دارای ITAMهایی هستند که در ابتدا نیاز است قبل از فراخوانی کیناز، فسفریله شوند. در نتیجه کمک پذیرنده برای شروع سیگنال‌رسانی پس از شناسایی کمپلکس پپتید-MHC، زودرس‌ترین فعالیت آنزیماتیک را راه‌اندازی می‌کند. بنیان‌های تیروزین را در این ITAMها فسفریله می‌نماید، در نتیجه فراخوانی بعدی و فعال شدن تیروزین کیناز ZAP70 را تسهیل می‌نماید.

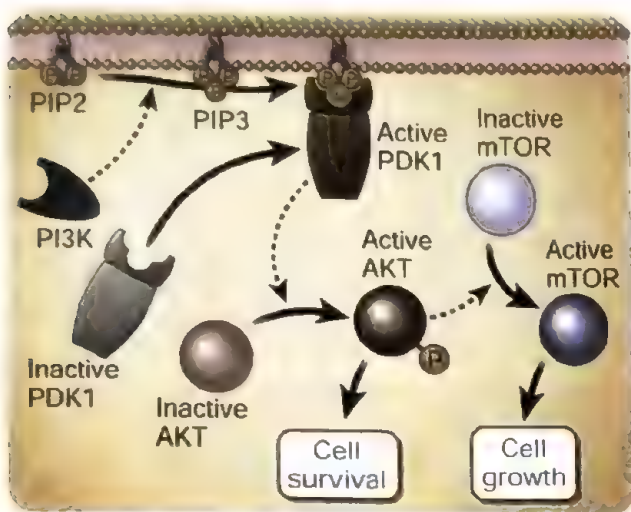
فعال شدن تیروزین کینازها و یک لیپید کیناز در طی فعال شدن سلول T

فسفریله شدن پروتئین‌ها و لیپیدها نقش مرکزی در انتقال سیگنال‌ها از مجموعه TCR و کمک پذیرنده‌ها ایفاء می‌نماید. در عرض چند ثانیه پس از اشغال TCR.

کینازهای LCK از خانواده SRC به صورت غیرکوآلان به دم‌های سیتوپلاسمی کمک پذیرنده‌های CD4 و CD8 متصل می‌شوند. توانایی دومین‌های خارج سلولی این کمک پذیرنده‌ها در اتصال به مولکول‌های MHC روی سلول‌های APC، باعث کشیدن این پروتئین‌ها به نزدیکی TCRای که با همان کمپلکس پپتید-MHC بر سطح APC واکنش می‌دهد، می‌گردند. در نتیجه بر روی سمت سیتوزولی غشاء، LCK در مجاورت نزدیک با ITAMها در پروتئین‌های CD3 و ζ آورده می‌شود. سپس LCK بنیان‌های تیروزین در این ITAMها را فسفریله می‌نماید بنابراین فراخوانی‌های بعدی و فعال شدن تیروزین کیناز ZAP70 تسهیل می‌گردد. توجه داشته باشید که LCK به هر دو کمک پذیرنده CD4 و CD8 متصل می‌شود و قبل از برخورد با آنتی‌ژن همواره فعال می‌باشد. سایر پروتئین‌های



شکل ۱۱-۷. وقایع ابتدایی فسفریلاسیون تیروزین در فعال شدن سلول T. به دنبال شناسایی آنتیژن، تجمع کمپلکس‌های TCR و کمک‌پذیرنده‌ها (در این مورد CD4)، روی می‌دهد. LCK مرتبط با CD4 فعال می‌شود و تیروزین‌های ITAM‌های زنجیره‌های CD3 و ζ را فسفریله می‌کند (A). ZAP70 به فسفوتیروزین‌های زنجیره‌های ζ متصل شده و خودش فسفریله و فعال می‌شود (شکل). یک مولکول ZAP70 را در اتصال با دو فسفوتیروزین یک ITAM در زنجیره ζ نشان می‌دهد، اما احتمالاً شروع یک پاسخ سلول T نیاز به هم پیوستن مولکول‌های ZAP70 متعدد در دو زنجیره ζ مشابه زنجیره‌های CD3 دارد. سپس، ZAP70 فعال تیروزین‌های مولکول‌های آداپتور مختلف نظیر LAT را فسفریله می‌کند (B). آداپتورها محل‌های قرارگیری (docking sites) برای آنزیم‌های سلولی نظیر PLCγ1 و فاکتورهای مبادله‌کننده هستند که RAS و سایر پروتئین‌های کوچک G بالادست کینازهای MAP را فعال می‌کنند (C) و این آنزیم‌ها، پاسخ‌های سلولی مختلف را فعال می‌کنند. GDP: گوانوزین دی‌فسفات، GTP: گوانوزین تری‌فسفات، ITAM: موتیف فعال‌کننده ایمنی بر مبنای تیروزین، PLCγ1: فسفولیپاز - Cγ1، MAPK: پروتئین کیناز فعال شده با میتوزن.



شکل ۱۲-۷. نقش PI3 - کیناز در پاسخ‌های سلول T.

PIP3 غشائی تولید شده توسط PI3K، PDK1 را فعال می‌نماید که کیناز Akt را فسفوریله و فعال می‌نماید، که به نوبه خود مولکول‌های هدف پائین دست را که در بقاء دخیل می‌باشند، فسفوریله می‌کند. mTOR هدف مکانیسمی را پامایسین، PDK1: کیناز وابسته به فسفاتیدیل اینوزیتول-۱، PI3K: فسفاتیدیل اینوزیتول-۳ کیناز، PIP2: فسفاتیدیل-اینوزیتول بیس فسفات، PIP3: فسفاتیدیل-اینوزیتول تری فسفات.

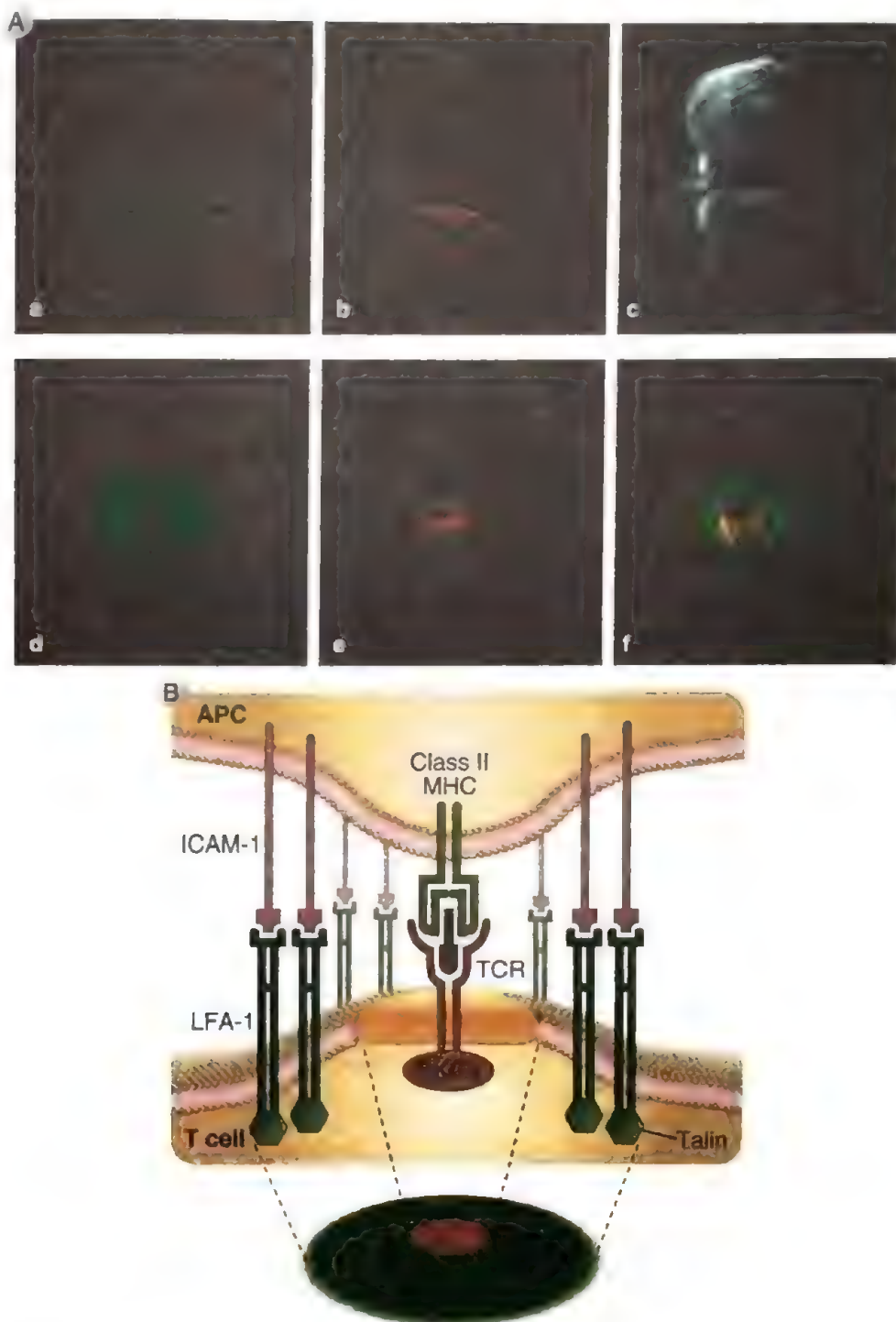
کیناز) است که برای فسفوریله و فعال شدن یک کیناز پائین دست به نام AKT مورد نیاز است. AKT فعال شده اهداف مهمی را فسفوریله می‌نماید و به افزایش سنتز پروتئین و همچنین متابولیسم کمک می‌کند که همگی منجر به رشد و بقای سلول می‌گردد. AKT یک سرین / ترئونین کیناز دیگر به نام mTOR (mechanistic target of rapamycin) که به عنوان کنترل کننده سنتز پروتئین و رشد سلول مطرح است، را فعال می‌نماید. AKT همچنین از چندین مسیر شامل غیرفعال کردن پروتئین‌های پیش آپوپتوز و افزایش تولید فعال شدن پروتئین‌های ضد آپوپتوز خانواده BCL-2، بقای سلول‌ها را افزایش می‌دهد.

فراخوانی و تغییر پروتئین‌های آداپتور

ZAP70 فعال شده، چندین پروتئین آداپتور را فسفوریله می‌کند که سپس این پروتئین‌های آداپتور را قادر می‌سازد به مولکول‌های انتقال‌دهنده سیگنال متصل

ITAM، LCK، ITAM‌های موجود در CD3 و زنجیره‌های ζ را فسفوریله می‌کند (شکل ۱۱-۷). ITAM‌های دارای تیروزین فسفوریله در زنجیره ζ به محل‌های قرارگیری (docking sites) برای تیروزین کیناز خانواده SYK به نام ZAP70، (ZAP70 [associated protein of 70kD ζ]) هستند. ZAP70 دارای دو دومین SH2 می‌باشد که قادر به اتصال به فسفو تیروزین‌های ITAM هستند. همان طور که قبلاً بحث شد، هر یک از ITAM‌ها دو واحد تیروزین دارد و هر دوی اینها باید فسفوریله شوند تا به صورت یک محل قرارگیری برای یک مولکول ZAP70 عمل کنند. ZAP70 متصل شده به عنوان یک سوبسترا برای LCK مجاور بعد از شناسایی آنتی ژن توسط TCR عمل می‌کند و LCK واحدهای تیروزین خاصی از ZAP70 را فسفوریله می‌نماید. بنابراین ZAP70 فعالیت تیروزین کینازی خود را کسب می‌کند و سپس قادر به فسفریلاسیون تعدادی از مولکول‌های سیتوپلاسمی انتقال‌دهنده سیگنال می‌باشد. یک آستانه بحرانی از فعالیت ZAP70 ممکن است قبل از این که رویدادهای انتقال سیگنال بعدی فعال شوند، مورد نیاز باشد و این آستانه با به کارگیری مولکول‌های ZAP70 متعدد به ITAM‌های فسفوریله شده روی زنجیره‌های ζ و روی دم‌های CD3 تأمین می‌شود.

مسیر سیگنال رسان دیگر در سلول‌های T، شامل فعال شدن PI3 - کیناز است (شکل ۱۲-۷). این آنزیم به پروتئین‌های آداپتور همراه کمپلکس TCR فراخوانده می‌شود و فسفاتیدیل اینوزیتول بی فسفات (PIP-2) واقع شده در سطح داخلی غشاء پلاسمایی را جهت تولید فسفاتیدیل اینوزیتول تری فسفات (PIP3) فسفوریله می‌کند. پروتئین‌های سیگنال رسان ویژه‌ای در سیتوزول دارای دومین‌های PH خاصی می‌باشند که دارای میل پیوندی برای PIP3 هستند و در نتیجه پروتئین‌های دارای دومین PH می‌توانند به درون غشاء سلولی، تنها زمانی که PIP3 تولید می‌شود، متصل شوند. نمونه‌هایی از پروتئین‌های حاوی دومین PH شامل تیروزین کینازهای خانواده TEC همچون ITK در سلول‌های T و BTK در سلول‌های B و همچنین فسفولیپاز Cγ1 (PLCγ1) که آنزیم کلیدی مسیر سیگنال‌رسانی کلسیم در سلول‌های T است، می‌باشند. یک کیناز وابسته به PIP3 دیگر، PDK1 (یک سرین - ترئونین



شکل ۱۳-۷. سیناپس ایمونولوژیک. A. این شکل دو نما از سیناپس ایمونولوژیک در یک کونژوگه سلول APC-T (که به صورت یک تصویر Nomarski در پانل c نشان داده شده است) را نشان می‌دهد. تالین که پروتئینی است که به دم سیتوپلاسمی اینتگرین LFA-1 متصل می‌شود با یک آنتی‌بادی نشاندار شده با رنگ فلورسنت سبز مشخص شده و PKC- θ که به کمپلکس TCR متصل می‌شود با آنتی‌بادی کونژوگه با رنگ فلورسنت قرمز مشخص شده است. در پانل‌های a و b که نشان‌دهنده یک برش نوری دو بعدی از محل تماس سلولی در محور x-y است، قرارگیری مرکزی PKC- θ و قرار گرفتن تالین در محیط، هر دو در سلول T، مشخص است. در پانل‌های d تا f نمای سه‌بعدی کل ناحیه تماس دو سلول در طول محور x-z نشان داده شده است. دقت کنید که در این شکل‌ها نیز PKC- θ در مرکز قرار دارد و تالین در محیط تجمع یافته است. **B.** شکل شماتیک سیناپس که تالین و LFA-1 را در p-SMAC (سبز) و PKC- θ و TCR را در c-SMAC (قرمز) نشان می‌دهد. APC، antigen-presenting cell; ICAM-1، intercellular adhesion molecule 1; MHC، major histocompatibility complex; TCR، T cell receptor

تشکیل می‌دهد که p-SMAC نامیده می‌شود. در این قسمت خارجی از سیناپس فاصله دو غشاء حدود ۴۰ نانومتر می‌باشد. تعداد زیادی از مولکول‌های سیگنال‌رسان موجود در سیناپس‌ها، در نواحی از غشای پلاسمایی قرار می‌گیرند که از نظر محتوای لیپیدی با بقیه قسمت‌های غشای سلولی فرق دارند و lipid raft یا میکرو دومین‌های غنی از گلیکولیپید نامیده می‌شوند. سیگنال‌رسانی TCR و پذیرنده‌های کمک محرک در این raft‌ها آغاز شده و سیگنال‌رسانی باعث آغاز بازآرایی اسکلت سلولی می‌شود که منجر به ادغام raft‌ها و تشکیل سیناپس ایمونولوژیک می‌شود.

سیناپس‌های ایمونولوژیک می‌توانند در طی فعال شدن سلول‌های T و بعد از آن چندین عملکرد داشته باشند.

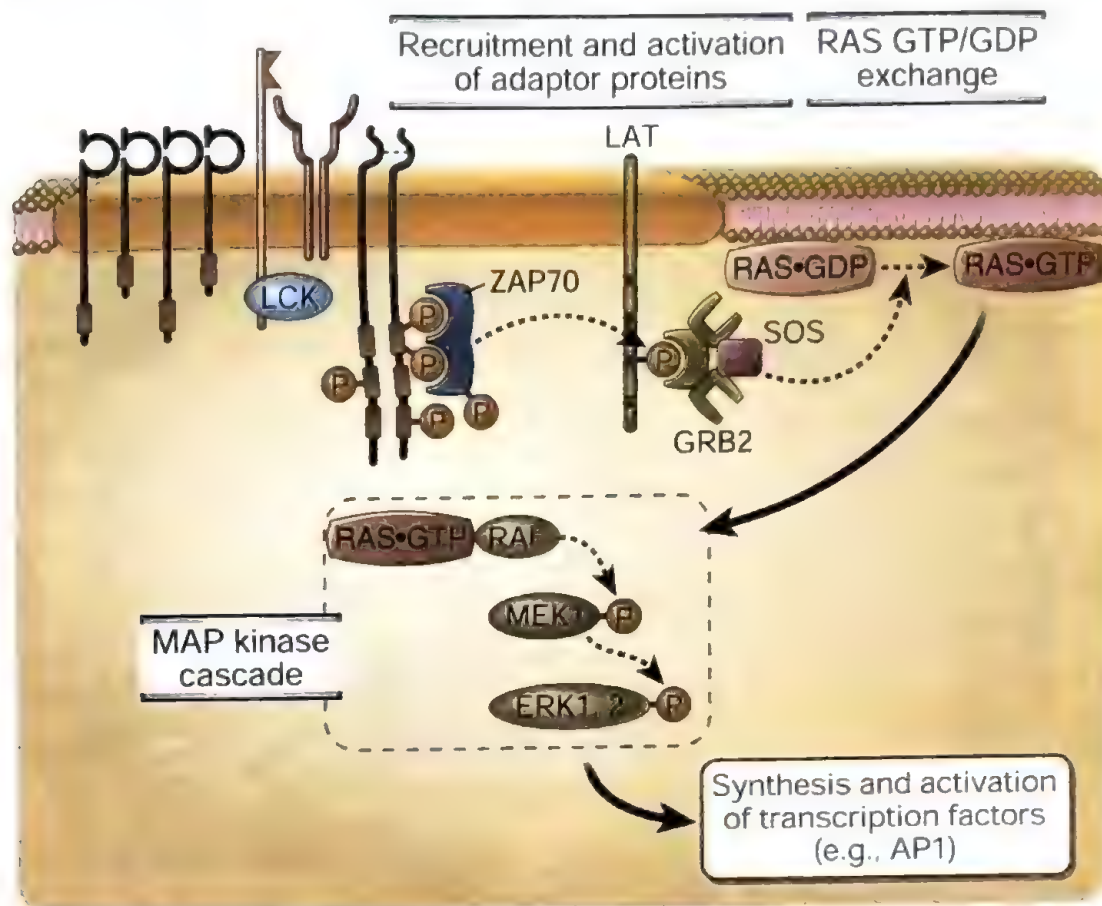
● سیناپس یک تماس پایدار بین یک سلول T اختصاصی آنتی‌ژن و یک APC بارزکننده آنتی‌ژن تشکیل می‌دهد و جایگاهی برای تجمع اجزاء سیگنال‌رسان سلول T از جمله کمپلکس TCR، کمک پذیرنده‌ها، پذیرنده‌های کمک محرک و آداپتورها می‌باشد. اگرچه انتقال برخی سیگنال‌ها از طریق TCR قبل از تشکیل سیناپس آغاز می‌شود و برای تشکیل سیناپس مورد نیاز می‌باشد، ولی سیناپس ایمنی سطح منحصر به فردی را برای تحریک TCR فراهم می‌کند. فعال شدن سلول T نیازمند فائق آمدن بر دو مشکل است: میل پیوندی عموماً کم TCR‌ها برای لیگاند‌های پپتید-MHC و حضور تعداد کم مولکول‌های MHC عرضه کننده یک پپتید بر سطح یک APC. سیناپس محلی است که درگیر شدن مکرر TCR‌ها می‌تواند توسط این تعداد کم کمپلکس‌های پپتید-MHC موجود بر سطح APC در آن تداوم یابد و در نتیجه سیگنال‌رسانی طولانی و مؤثر سلول‌های T تسهیل می‌گردد.

● سیناپس انتقال اختصاصی محتوای گرانول‌های ترشحی و سایتوکاین‌ها را از سلول T به APC‌ها یا اهدافی که در تماس با سلول T هستند، تضمین می‌نماید انتقال هدفمند گرانول‌های ترشحی که حاوی پرفورین و گرانزیم‌ها هستند از CTL‌ها به سلول‌های هدف در سیناپس روی می‌دهد (فصل ۱۱ را ببینید). به طور مشابه، واکنش‌های متقابل CD40-CD40L با تجمع

شوند (شکل ۱۱-۷ را نگاه کنید). رویداد کلیدی اولیه در فعال شدن سلول T، فسفریلاسیون تیروزین پروتئین‌های آداپتور همچون LAT و SLP76 توسط ZAP70 می‌باشد. LAT و SLP76 فسفریله شده به طور مستقیم به PLC γ 1 اتصال می‌یابد (بعداً شرح داده می‌شود) و به کارگیری پروتئین‌های آداپتور دیگر نظیر SLP76، GADS و GRB2 را به مجموعه TCR و پروتئین‌های همراه با TCR که گاهی اوقات سیگنالوزوم (signalosome) نامیده می‌شود را هماهنگ می‌کند. بنابراین، LAT اجزای پایین دستی مسیرهای انتقال سیگنال TCR را در مجاور فعال‌کننده‌های بالادست قرار می‌دهد. از آنجایی که عمل بیشتر این آداپتورها وابسته به فسفریلاسیون تیروزین آنها توسط ZAP70 فعال می‌باشد، تنها شناسایی آنتی‌ژن (محرک فیزیولوژیک برای فعال شدن ZAP70) آغازگر مسیرهای انتقال سیگنال است که منجر به پاسخ‌های عملکردی سلول T می‌شوند.

تشکیل سیناپس ایمونولوژیک

زمانی که کمپلکس TCR، پپتیدهای همراه با MHC را بر سطح یک APC شناسایی می‌کند، تعداد زیادی از پروتئین‌های سطحی سلول T و مولکول‌های انتقال‌دهنده سیگنال درون سلولی به سرعت به طرف ناحیه تماس سلول APC-T حرکت می‌کنند (شکل ۱۳-۷). این ناحیه تماس فیزیکی بین سلول T و APC یک ساختمان شبه چشم‌گاو (bull's eye) را ایجاد می‌کند که سیناپس ایمونولوژیک (immunological synapse) یا مجموعه فعال‌سازی فوق‌مولکولی (supramolecular activation cluster [SMAC]) نامیده می‌شود. مولکول‌های سلول T که به طرف مرکز سیناپس حرکت می‌کنند، شامل کمپلکس TCR (TCR، CD3 و زنجیره‌های ζ)، کمک‌پذیرنده‌های CD4 یا CD8، پذیرنده‌های کمک محرک‌ها (نظیر CD28) و آنزیم‌هایی نظیر PKC- θ و پروتئین‌های آداپتور همراه شده با دم‌های سیتوپلاسمی پذیرنده‌های غشاءگذر می‌باشند. در این ناحیه از سیناپس که c-SMAC (یعنی بخش مرکزی SMAC) نامیده می‌شود، فاصله بین غشاهای پلاسمایی سلول T و APC حدود ۱۵ نانومتر می‌باشد. اینتگرین‌ها در پیرامون سیناپس باقی می‌مانند و باعث پایداری اتصال سلول T به APC می‌شوند و بخش محیطی SMAC را



شکل ۱۴-۷. مسیر RAS-MAP کیناز در فعال شدن سلول T. ZAP70 که در پی شناسایی آنتی ژن فعال شده است، پروتئین‌های آداپتور همراه غشاء (همچون LAT) را فسفوریله می‌نماید و سپس به آداپتور دیگری به نام GRB2 متصل می‌شود که یک جایگاه قرارگیری برای فاکتور مبادله کننده SOS GTP/GDP فراهم می‌نماید. SOS RAS-GDP را به RAS-GTP تبدیل می‌کند. RAS-GTP یک آبشار از آنزیم‌ها را فعال می‌نماید که سرانجام باعث فعال شدن MAP کیناز ERK می‌شود. یک مسیر وابسته به RAC موازی، MAP کیناز فعال دیگری به نام JNK تولید می‌نماید (نشان داده نشده است).
API, activator protein 1; GDP, guanosine diphosphate; GTP, guanosine triphosphate; MAP, mitogen-activated protein

● سیناپس، به خصوص ناحیه c-SMAC می‌تواند محل مهمی برای turnover مولکول‌های سیگنال‌رسان، عمدتاً از طریق یوبیکوئیتینه‌شدن و انتقال به اندوزوم‌ها و لیزوزوم‌های انتهایی باشد. این تجزیه پروتئین‌های سیگنال‌رسان می‌تواند در خاتمه فعال شدن سلول‌های T نقش داشته باشد که بعداً شرح داده می‌شود.

مسیرهای انتقال سیگنال MAP کیناز در لنفوسیت‌های T

پروتئین‌های کوچک متصل شونده به نوکلئوتید گوانین (پروتئین‌های G) فعال شده به واسطه شناسایی آنتی ژن

این مولکول‌ها بر سطح سلول‌های T و APC در ناحیه سیناپس ایمونولوژیک تسهیل می‌گردد. همچنین بعضی از سایتوکاین‌ها نیز به صورت هدایت شده در شکاف سیناپسی ترشح می‌شوند و از آنجا سایتوکاین‌ها به صورت ترجیحی به سلولی که در حال عرضه کردن آنتی ژن به لنفوسیت T است تحویل داده می‌شوند. این حالت، این اطمینان را ایجاد می‌کند که سایتوکاین‌ها فقط روی سلول‌های شناسایی کننده آنتی ژن‌های بیگانه (نظیر میکروب‌ها) اثر کنند، زیرا این سلول‌ها هستند که برای کشتن یا حذف آنتی ژن‌های بیگانه نیاز به فعال شدن دارند.

پروتئین‌های آداپتور LAT و GRB2 می‌باشد. زمانی که LAT در محل تجمع TCR توسط ZAP70 فسفریله می‌شود، به عنوان محل قرارگیری برای دومین SH₂ GRB2 عمل می‌کند. GRB2 بعد از اتصال به LAT، فاکتور مبادله گر RAS GTP/GDP به نام SOS را به طرف غشاء پلاسمایی فرا می‌خواند. SOS تعویض GDP با GTP را در RAS کاتالیز می‌کند و ایجاد RAS متصل به GTP می‌کند (به صورت RAS.GTP نوشته می‌شود) که سپس یک آبشار MAP کیناز متشکل از سه کیناز را آغاز می‌نماید. RAS.GTP به طور مستقیم یک کیناز با عنوان RAF را که اولین کیناز در این آبشار می‌باشد، فعال می‌کند. سپس RAF یک کیناز با ویژگی دوگانه به نام MEK-1 را فسفریله و فعال می‌کند که به نوبه خود باعث فسفوریلاسیون سومین کیناز در این آبشار به نام ERK بر روی واحدهای ترئونین و تیروزین نزدیک به یکدیگر می‌شود. ERK یک MAP کیناز (کینازی MEK-1 یک کیناز MAP کیناز نامیده می‌شود) (کینازی که یک MAP کیناز را فعال می‌کند). ERK فعال شده به هسته منتقل می‌شود و پروتئینی به نام EIK را فسفریله می‌کند و EIK فسفریله شده نسخه‌برداری از FOS را که یک جزء از فاکتور نسخه‌برداری AP-1 (activation protein 1) است، تحریک می‌کند.

همراه با فعال شدن RAS از طریق به کارگیری GRB2 و SOS، آداپتورها توسط کینازهای متصل به TCR فسفریله می‌شوند و ضمناً پروتئین مبادله گر GTP/GDP به نام VAV را فراخوانی و فعال می‌کنند که خود بر روی یک پروتئین به نام RAC عمل می‌کند (شکل ۱۴-۷ را ببینید). RAC.GTP تولید شده یک آبشار آنزیمی MAP کیناز موازی را آغاز می‌کند که منجر به فعال شدن MAP کیناز دیگری به نام JNK (c-JUN N-terminal kinase) می‌شود. JNK گاهی اوقات به نام پروتئین کیناز فعال شده با استرس (stress-activated protein kinase [SAPK]) نیز نامیده می‌شود زیرا در بسیاری از سلول‌ها توسط اشکال مختلف محرک‌های زیان‌آور فعال می‌شود. JNK فعال شده، سپس JUN را فسفریله می‌کند که دومین جزء فاکتور نسخه‌برداری AP-1 است. علاوه بر ERK و

حداقل سه MAP کیناز (Mitogen-activated protein kinase) را تحریک می‌نمایند که به نوبه خود فاکتورهای نسخه‌برداری مجزایی را فعال می‌نمایند. پروتئین‌های G در پاسخ‌های فعال شدن متنوعی در انواع مختلف سلول‌ها دخیل هستند. دو عضو اصلی از این خانواده که در پائین دست TCR فعال می‌شوند، RAS و RAC می‌باشند. هر کدام یک جزء متفاوت یا مجموعه‌های متفاوتی از فاکتورهای نسخه‌برداری را فعال می‌نمایند و با همدیگر تعداد زیادی از پاسخ‌های سلولی در سلول‌های T را میانجی‌گری می‌نمایند.

● مسیر RAS در سلول‌های T پس از اتصال TCR آغاز می‌شود و به فعال شدن (Extracellular Receptor-activated kinase) که یک عضو برجسته خانواده MAP کیناز می‌باشد، و نهایتاً نیز باعث فعال شدن فاکتورهای نسخه‌برداری می‌شود، می‌انجامد (شکل ۱۴-۷). RAS با غشای پلاسمایی از طریق پیوند کووالان با لیپیدها اتصال ضعیفی برقرار می‌کند. در شکل غیر فعال، جایگاه اتصال به نوکلئوتید گوانین RAS توسط گوانوزین دی‌فسفات (GDP) اشغال شده است. با فعال شدن سلول GDP متصل شده با گوانوزین تری‌فسفات (GTP) جا به جا می‌شود، RAS یک سری تغییرات فضایی پیدا می‌کند و می‌تواند آنزیم‌های سلولی مختلف را فراخوانی یا فعال نماید که مهمترین آنها RAF می‌باشد. فعال شدن RAS از طریق مبادله GDP/GTP در پاسخ به اشغال شدن انواع مختلف پذیرنده‌ها در جمعیت‌های گوناگون سلولی نظیر کمپلکس TCR در سلول‌های T دیده می‌شود. پروتئین‌های RAS موتاسیون نیافته، GTPase های فعال می‌باشند که GTP متصل به RAS را به GDP تبدیل می‌نمایند، در نتیجه RAS به شکل طبیعی خود، شکل غیرفعال، باز می‌گردد. پروتئین‌های موتاسیون یافته RAS که به طور ذاتی فعال هستند (یعنی در شکل فضایی به طور پایدار متصل به GTP می‌باشند) زیرا عمدتاً فعالیت GTPase خود را از دست می‌دهند) به ترانسفورماسیون نئوپلاستیک انواع بسیاری از سلول‌ها کمک می‌نمایند.

مکانیسم فعال شدن RAS در سلول‌های T با دخالت

دی آسپیل گلسیرول (DAG) متصل به غشاء را تولید می نماید. IP₃ و DAG دو مسیر مجزای انتقال سیگنال را در سلول های T فعال می کنند.

IP₃ یک افزایش سریع در کلسیم آزاد سیتوزولی پس از فعال شدن سلول T، ایجاد می کند. IP₃ از سیتوزول به شبکه اندوپلاسمیک صاف انتشار می یابد و در آنجا به پذیرنده خود، یک کانال کلسیم با دریچه لیگاندی، متصل شده و آزاد شدن ذخایر کلسیم مخفی شده در غشاء را تحریک می کند. به عنوان یک نتیجه، غلظت یون کلسیم آزاد سیتوزولی افزایش یافته و ظرف مدت چند دقیقه میزان آن را از حدوداً ۱۰۰ nM در حالت استراحت به ۶۰۰-۱۰۰۰ nM در حالت اوج (peak) می رساند. تخلیه کلسیم شبکه اندوپلاسمیک توسط یک پروتئین غشائی شبکه اندوپلاسمی به نام STIM1 تشخیص داده می شود که این پروتئین یک کانال یونی غشاء پلاسمایی به نام کانال CRAC (calcium release-activated calcium) را فعال می نماید. بخش هایی از غشاء شبکه اندوپلاسمی در سلول اغلب به غشای پلاسمایی نزدیک است و این نزدیکی، تعامل بین STIM1 و کانال CRAC را تسهیل می نماید. فعال شدن کانال CRAC منجر به هجوم کلسیم خارج سلولی به سمت داخل سلول شده که سطح سیتوزولی را در حدود ۳۰۰ تا ۴۰۰ nM برای مدت زمانی بیش از یک ساعت ثابت نگه می دارد. یک جزء کلیدی کانال CRAC پروتئین Orai است، موتاسیون ها در ژن کد کننده این پروتئین علت یک بیماری نقص ایمنی نادر در انسان می باشد. کلسیم آزاد سیتوزولی به عنوان یک مولکول سیگنال رسان از طریق اتصال به کالمودولین، پروتئین تنظیمی وابسته به کلسیم که همه جا حضور دارد، عمل می کند. کمپلکس های کلسیم - کالمودولین آنزیم های متعددی نظیر یک پروتئین سرین / تره اونین فسفاتاز به نام کلسی نورین (calcineurin) را فعال می کنند که برای فعال شدن فاکتور نسخه برداری اهمیت دارد، همان طور که بعداً بحث می شود.

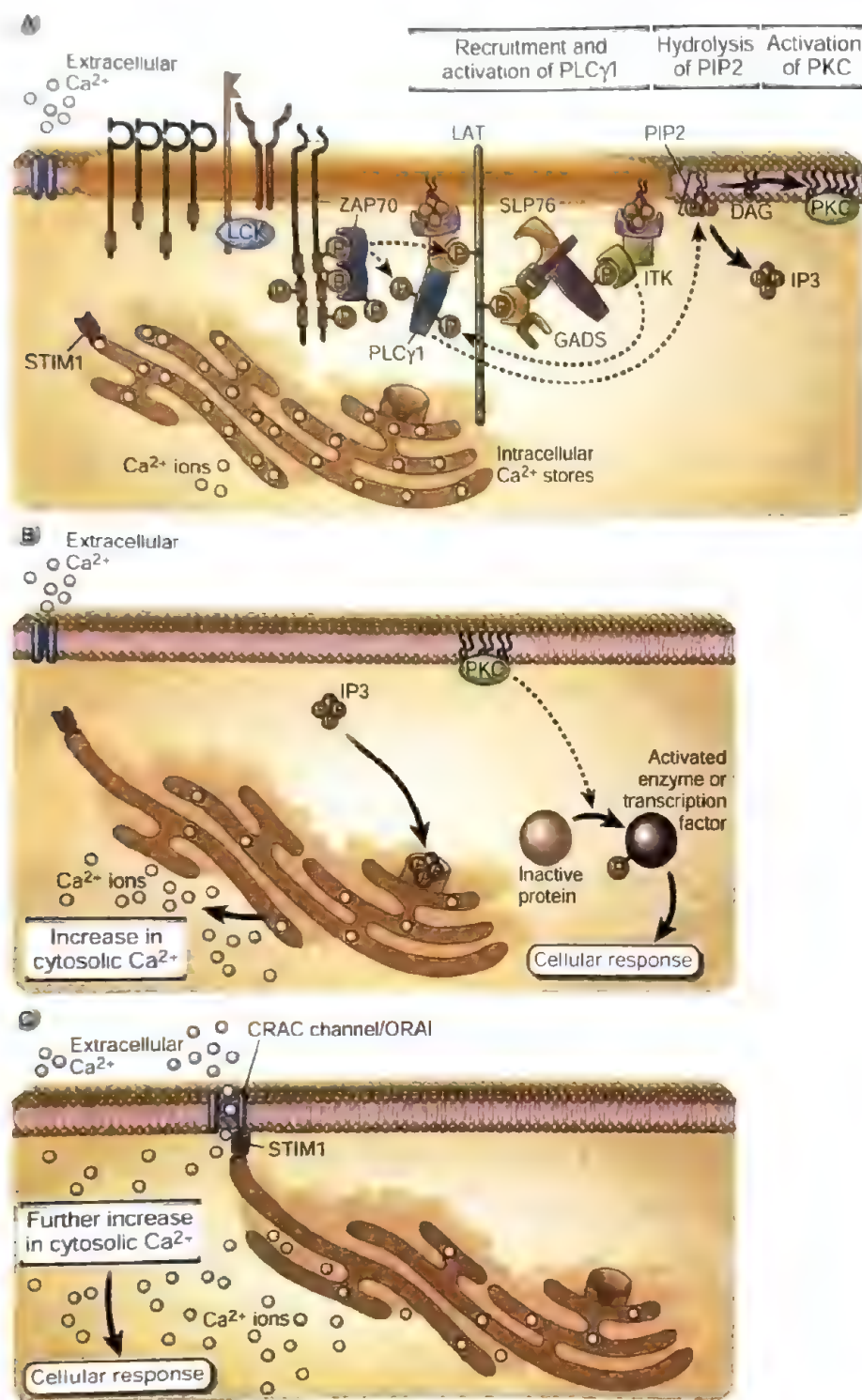
DAG، دومین محصول شکسته شدن PIP₂ بوده و یک لیپید متصل به غشاء است که آنزیم پروتئین کیناز C (PKC) را فعال می نماید. چندین ایزو فرم از PKC وجود دارد که در تولید فاکتورهای نسخه برداری فعال که بعداً شرح داده می شود، نقش دارند. ترکیبی از افزایش کلسیم آزاد سیتوزولی

JNK، سومین عضو خانواده MAP کیناز، p38 است که به وسیله RAC.GTP فعال شده و به نوبه خود فاکتورهای نسخه برداری گوناگونی را فعال می کند. RAC.GTP سازمان یابی مجدد اسکلت سلولی را نیز القاء می کند و ممکن است در تجمع کمپلکس های TCR، کمک پذیرنده ها و سایر مولکول های انتقال دهنده سیگنال در سیناپس نقش داشته باشد.

فعالیت های ERK و JNK نهایتاً به وسیله فعالیت پروتئین تیروزین / تره اونین فسفاتازها با ویژگی دوگانه، خاموش می شود. این فسفاتازها توسط خود ERK و JNK القاء و یا فعال می شوند و با یک مکانیسم فیدبک منفی به فعال شدن سلول T خاتمه می دهند.

مسیرهای انتقال سیگنال با واسطه کلسیم - و PKC در لنفوسیت های T

انتقال سیگنال از طریق TCR به فعال شدن ایزو فرم $\gamma 1$ آنزیم فسفولیپاز C ($PLC\gamma 1$) می انجامد و محصولات هیدرولیز لیپیدهای غشایی با واسطه $PLC\gamma 1$ ، رخدادهای سیگنال رسانی بیشتری را فعال می نمایند که فاکتورهای نسخه برداری ویژه ای را در سلول های T القاء می کنند (شکل ۱۵-۷). خیلی زود پس از تحریک TCR، ریشه های تیروزین موجود در آداپتورهای LAT و SLP76 توسط ZAP70 فسفریله شده و یک مجموعه را در داخل غشاء پلاسمایی شکل می دهند. همزمان، PIP₃ کیناز در داخل غشای پلاسمایی PIP₃ تولید کرده و به فراخوانی کینازهای خانواده TEC نظیر ITK و همچنین $PLC\gamma 1$ (هر دو آنزیم دارای دومین pH می باشند و لذا می توانند به متصل شوند) می پردازد. این آنزیم ها همچنین حاوی دومین های SH2 هستند که به آنها اجازه می دهد به ریشه های تیروزین فسفریله شده در کمپلکس LAT/SLP76 متصل شوند و اینجاست که ITK، $PLC\gamma 1$ را فسفریله و فعال می کند. $PLC\gamma 1$ فعال شده، هیدرولیز فسفولیپید غشای پلاسمایی فسفاتیدیل اینوزیتول ۴، ۵- بی فسفات (PIP₂) را کاتالیز می کند و دو محصول شکسته شده از PIP₂ به نام های اینوزیتول ۱ و ۴ و ۵ تری فسفات (IP₃) (قند محلول سه فسفات) و



شکل ۷-۱۵. سیگنال‌رسانی پائین دست $PLC\gamma 1$ سلول T. A. پروتئین آداپتور LAT که در پی فعال شدن سلول T فسفوریله شده است به آنزیم سیتوزولی $PLC\gamma 1$ متصل می‌شود که توسط Itk فسفوریله و فعال شده است. $PLC\gamma 1$ فعال PIP2 غشاء را هیدرولیز می‌نماید تا IP3 که محرک افزایش کلسیم سیتوزولی است و DAG که فعال‌کننده آنزیم PKC می‌باشد تولید نماید. B. IP3 باعث تخلیه کلسیم شبکه اندوپلاسمی می‌شود که توسط STIM1 احساس می‌شود. PKC پاسخ‌های سلولی متعددی را القا می‌کند. C. STIM1 باز شدن کانال CRAC را القاء می‌نماید که ورود کلسیم خارج سلولی به سیتوزول را تسهیل می‌کند. Orai جزئی از کانال CRAC می‌باشد. افزایش کلسیم سیتوزولی همراه با فعال شدن PKC چندین فاکتور نسخه‌برداری را فعال می‌کنند که منجر به پاسخ‌های سلولی می‌شود. CRAC: کانال رهاسازی کلسیم فعال شده با کلسیم، DAG: دی‌اسیل گلیسرول، IP3: اینوزیتول تری فسفات، PIP2: فسفاتیدیل اینوزیتول دی فسفات، PKC: پروتئین کیناز C، $PLC\gamma 1$: فسفولیپاز- $\gamma 1$

است. تمام این جایگاه‌ها، باید توسط فاکتورهای نسخه‌برداری اشغال شوند تا حداکثر بیان IL-2 صورت بگیرد. فاکتورهای نسخه‌برداری مختلف توسط مسیرهای انتقال سیگنال سیتوپلاسمی متفاوت فعال می‌شوند و ضرورت حضور فاکتورهای نسخه‌برداری متعدد، به دلیل فعال شدن مسیرهای انتقال سیگنال متعدد بعد از شناسایی آنتی‌ژن است. اصول مشابهی در مورد القاء بروز تعداد زیادی از ژن‌های دیگر سلول‌های T نظیر ژن‌های کدکننده پذیرنده سایتوکاین‌ها و مولکول‌های اجرایی حاکم است، اگرچه ژن‌های مختلف ممکن است به ترکیب‌های مختلف از فاکتورهای نسخه‌برداری پاسخ دهند.

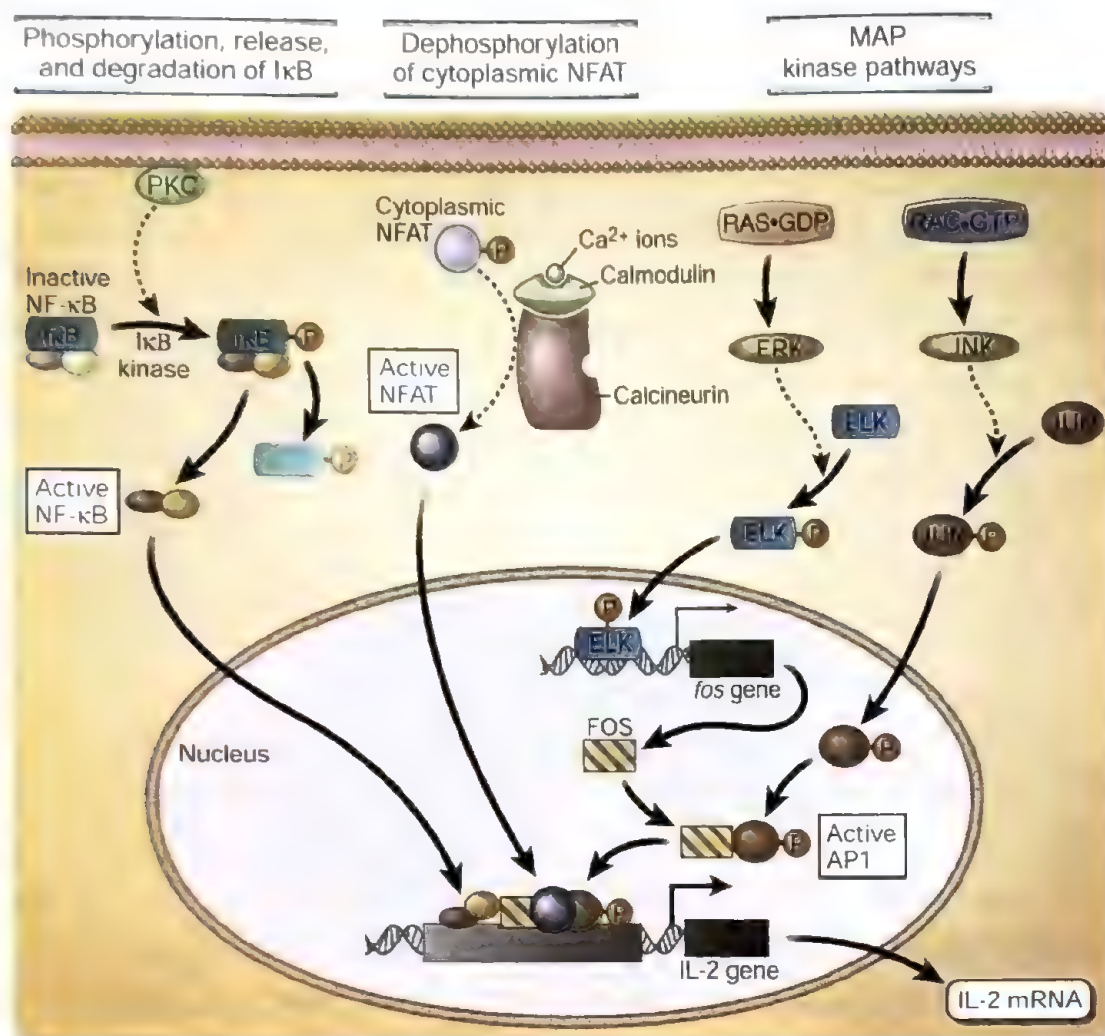
سه فاکتور نسخه‌برداری که از طریق شناسایی آنتی‌ژن در سلول‌های T فعال می‌شوند و به نظر می‌رسد که برای اکثر پاسخ‌های سلول T اساسی باشند، شامل NFAT (nuclear factor of activated T cells)، AP-1 و NF- κ B می‌باشند. ● NFAT فاکتور نسخه‌برداری مورد نیاز جهت بروز ژن‌های کدکننده IL-2، IL-4، TNF و سایر ژن‌های سایتوکاین‌هاست. NFAT در یک شکل سرین فسفریله غیرفعال در سیتوپلاسم لنفوسیت‌های T در حال استراحت وجود دارد و از طریق فسفاتاز کلسیمی نورین وابسته به کلسیم - کالمودولین فعال می‌شود. کلسیمی نورین، NFAT سیتوپلاسمی را دفسفریله کرده و یک سیگنال استقرار در هسته را ایجاد می‌کند و به NFAT امکان می‌دهد تا به هسته مهاجرت کند. در هسته، NFAT معمولاً همراه با سایر فاکتورهای نسخه‌برداری نظیر AP-1 به نواحی تنظیم‌کننده ژن‌های IL-2 و سایر ژن‌های سایتوکاین‌ها متصل می‌شود. مکانیسم فعال شدن NFAT به صورت غیرمستقیم و با مطالعه مکانیسم اثر داروهای سرکوبگر ایمنی از جمله سیکلوسپورین (cyclosporine) شناخته شده است. این دارو و جزء مشابه آن از نظر عملکرد به نام تاکرولیموس (FK506) فرآورده‌های طبیعی قارچ‌ها هستند و عوامل درمانی اصلی مورد استفاده جهت درمان رد پیوند می‌باشند (فصل ۱۷ را ببینید). این عوامل عمل خود را به طور عمده با مهار نسخه‌برداری از ژن‌های سایتوکاین‌های سلول T انجام می‌دهند. سیکلوسپورین (cyclophilin) به پروتئین سیتوزولی به نام سیکلوفیلین

و DAG، تغییرات فضایی در ایزوفورم‌های خاصی از PKC القاء می‌کند که این تغییر شکل فضایی سبب می‌شود که جایگاه کاتالیتیک کیناز در دسترس سوبستراها قرار گیرند. چندین پروتئین پائین دست توسط PKC فسفریله می‌شود. ایزوفرم PKC- θ در سیناپس ایمونولوژیک قرار داشته و در فعال‌سازی و انتقال به هسته فاکتور هسته‌ای NF- κ B (NF- κ B) دخالت دارد. مسیرهای فعال شدن NF- κ B بعداً در این فصل شرح داده می‌شود.

تاکنون، چندین مسیر انتقال سیگنال مختلف شرح داده شده‌اند که از طریق اتصال لیگاند به TCR آغاز شده و به فعال شدن آنزیم‌های مختلف می‌انجامند: مسیرهای MAP کیناز - پروتئین G که منجر به فعال شدن کینازهایی مانند ERK و JNK می‌شود، مسیر وابسته به کلسیم - PLC γ 1 که به فعال شدن فسفاتاز کلسیمی نورین منجر می‌شود و یک مسیر وابسته به DAG که باعث فعال شدن PKC می‌شود. هر یک از این مسیرها در بروز ژن‌های کدکننده پروتئین‌های مورد نیاز برای گسترش کلونی، تمایز و اعمال اجرایی سلول T، شرکت می‌کنند. در ادامه بخش مکانیسم‌هایی که از طریق آنها، این مسیرهای مختلف انتقال‌دهنده سیگنال، نسخه‌برداری ژن‌های مختلف در سلول‌های T را تحریک می‌کنند شرح داده خواهد شد.

فعال شدن فاکتورهای نسخه‌برداری، که بیان ژن سلول T را تنظیم می‌کنند

آنزیم‌های تولیدشده از طریق سیگنال‌رسانی TCR، فاکتورهای نسخه‌برداری را فعال می‌کنند که به نواحی تنظیمی بسیاری از ژن‌های سلول‌های T متصل شده و به موجب آن نسخه‌برداری ژن‌ها را افزایش می‌دهند (شکل ۱۶-۷). بیشتر دانش ما در زمینه تنظیم نسخه‌برداری ژن‌ها در سلول‌های T بر اساس بررسی‌های بیان ژن سایتوکاین، پایه‌گذاری شده است. تنظیم نسخه‌برداری اکثر ژن‌های سایتوکاین‌ها در سلول‌های T با اتصال فاکتورهای نسخه‌برداری به توالی‌های نوکلئوتیدی در نواحی پروموتور و افزایشنده (enhancer) آن ژنها، صورت می‌پذیرد. برای نمونه، ناحیه پروموتور در سمت ۵' اگزون‌های کدکننده ژن IL-2 شامل یک قطعه به طول تقریبی ۳۰۰bp است که حاوی جایگاه اتصال برای چندین فاکتور نسخه‌برداری مختلف



شکل ۱۶-۷. فعال شدن فاکتورهای نسخه‌برداری در سلول‌های T. مسیرهای انتقال سیگنال متعددی در سلول‌های T تحریک شده با آنتی‌ژن به هم ملحق می‌شوند و فاکتورهای نسخه‌برداری که بروز ژن‌های مختلف (در این مورد ژن IL-2) را تحریک می‌کنند، تولید می‌نمایند. مسیر کلسیم-کالمودولین، NFAT را فعال می‌کند و مسیرهای RAS و RAC دو جزء AP-1 را تولید می‌کنند. ارتباط بین سیگنال‌های TCR و فعال شدن NF-κB کمتر شناخته شده است. NF-κB به صورت کمپلکس با دو زیرواحد نشان داده می‌شود که معمولاً در سلول‌های T پروتئین‌های p50 و p65 می‌باشند که بر اساس اندازه مولکولی‌شان برحسب کیلودالتون نامگذاری شده‌اند. PKC در فعال شدن سلول T اهمیت دارد و ایزوفرم PKC-θ اهمیت ویژه‌ای در فعال شدن NF-κB دارد. این فاکتورهای نسخه‌برداری به طور هماهنگ عمل می‌کنند تا بیان ژن را تنظیم کنند. همچنین توجه کنید که مسیرهای انتقال سیگنال مختلف به صورت فعال‌کننده منحصر به فرد فاکتورهای نسخه‌برداری نشان داده شده‌اند اما ممکن است همپوشانی قابل توجهی وجود داشته باشد و هر مسیر در فعال کردن فاکتورهای نسخه‌برداری متعددی نقش داشته باشد. AP1, activator protein 1; GDP, guanosine diphosphate; GTP, guanosine triphosphate; IL-2, interleukin-2; NFAT, nuclear factor of activated T cells; PKC, protein kinase C;

TCR, T cell receptor

متصل شده و آن را مهار می‌کنند (از اینرو این داروها را مهارکننده‌های کلسی‌نورین می‌نامند) و بنابراین مانع جابجایی NFAT به هسته می‌شوند.

● AP-1 یک فاکتور نسخه‌برداری است که در بسیاری از

متصل می‌شود و تاکرولیموس به پروتئینی با یک ساختار مشابه به نام FKBP (FK506-binding protein) اتصال می‌یابد. کمپلکس‌های سیکلوسپورین-سیکلو‌فیلین و FKBP-تاکرولیموس به کلسی‌نورین

سهولت، ما اغلب سیگنال رسانی را به صورت مسیرهای خطی توضیح می‌دهیم اما احتمالاً بیانگر پیچیدگی و اتصال داخلی موجود، در واقعیت نمی‌باشد. در نهایت، ما برای نشان دادن اینکه چگونه شناسایی آنتی‌ژن منجر به تغییرات بیوشیمیایی می‌شود، بر چند مسیر انتخاب شده تمرکز کرده‌ایم، اما واضح است که ملکول‌های سیگنال رسان بسیار دیگری در فعال شدن ناشی از آنتی‌ژن لنفوسیت‌ها، دخالت دارند.

یک مکانیسم دیگر که به واسطه آن فعال شدن سلول T تنظیم می‌شود، میکرو RNAها (miRNAs) می‌باشند که مسئولیت مهار بروز ژن پس از ترجمه را بر عهده دارند. miRNAها، RNAهای کوچک غیر کدکننده‌ای هستند که از روی DNA نسخه‌برداری می‌شوند اما به پروتئین‌ها ترجمه نمی‌شوند. عملکرد آنها به طور اولیه در هسته به صورت نسخه‌های ابتدایی بلندتر تولید می‌شوند که توسط یک آندوریبونوکلاز به نام دروشا (Drosha) پردازش شده و می‌توانند به صورت پیش-miRNA (pre-miRNA) می‌باشند. کوتاه‌تری که ساختار سنجاق سری دارند به سیتوزول منتقل شوند. در سیتوزول پیش-miRNAها توسط یک آندونوکلاز دیگر به نام دایسر (Dicer) به صورت miRNA دورشته‌ای کوتاه به طول ۲۱ تا ۲۲ جفت باز پردازش شده، و به همراه چندین پروتئین نظیر آرگونوات با یکدیگر تشکیل کمپلکس‌هایی تحت عنوان RISC (کمپلکس خاموش کننده القا شده توسط RNA، RNA-induced silencing) می‌دهند. یک رشته miRNA می‌تواند با سکانس مکمل خود در تعدادی از mRNAهای سلولی متصل شود. اگر ۶ تا ۸ سکانس جفت باز miRNA که mRNA را شناسایی می‌کند به صورت کامل مکمل mRNA باشد، mRNA احتمالاً هدف تخریب واقع می‌شود اما اگر این سکانس‌ها به صورت کامل مکمل نباشند، ترجمه mRNA مهار می‌شود. در هر دو مورد، نتیجه کاهش پروتئین‌های کد شده توسط ژن مورد هدف miRNA می‌باشد. در سلول‌های T، بیان اکثر miRNAها به طور کلی به دنبال فعال شدن کاهش می‌یابد. به علاوه پروتئین آرگونوات یوبی‌کوئیتینه و تخریب می‌شود، متعاقباً عملکرد miRNA کاهش می‌یابد و بیان بسیاری از پروتئین‌های مورد نیاز برای پیشرفت مراحل پایین دست چرخه سلولی به هنگام فعال شدن سلول T را با مشکل مواجه می‌کند.

انواع سلول‌ها یافت می‌شود، ولی در لنفوسیت‌های T به طور اختصاصی به وسیله سیگنال‌های ارسالی از طریق TCR فعال می‌گردد. در حقیقت AP-1 نام خانواده‌ای از فاکتورهای اتصالی به DNA است که متشکل از دایمرهای دو پروتئین هستند که از طریق یک موتیف ساختاری مشترک به نام زیپ‌لوسین (leucine zipper) به همدیگر متصل می‌شوند. شناخته شده‌ترین فاکتور AP-1 ترکیبی از پروتئین‌های FOS و Jun است. سیگنال‌های القاء شده توسط TCR منجر به ظهور AP-1 فعال در هسته سلول‌های T می‌گردد. همان طور که قبلاً بحث شد تشکیل AP-1 فعال معمولاً شامل ساخته شدن پروتئین FOS و فسفریله شدن پروتئین Jun از پیش ساخته شده، می‌باشد، که هر دو توسط MAP کینازها تحریک می‌شود. به نظر می‌رسد AP-1 با سایر فاکتورهای نسخه‌برداری در هسته نظیر NFAT تماس فیزیکی برقرار می‌کند و به همراه NFAT به بهترین شکل عمل می‌نماید. بنابراین، فعال شدن AP-1 نشان‌دهنده نقطه تلاقی چندین مسیر انتقال سیگنال آغاز شده به وسیله TCR می‌باشد.

● **NF- κ B** گروهی از فاکتورهای نسخه‌برداری مرتبط به هم هستند که در پاسخ به سیگنال‌های TCR فعال می‌شوند و برای سنتز سایتوکاین‌ها ضروری هستند. پروتئین‌های NF- κ B، همودایمرها یا هتروداایمرهایی از پروتئین‌هایی هستند که مشابه c-REL بوده و در نسخه‌برداری بسیاری از ژن‌ها در انواع گوناگون سلول‌ها اهمیت دارد. مسیر NF- κ B نه تنها برای فعال شدن وابسته به پذیرنده آنتی‌ژنی در لنفوسیت، بلکه برای پاسخ به سیگنال‌رسانی مولکول‌های شناسایی کننده الگو در ایمنی ذاتی نظیر TLRها و پذیرنده‌های سایتوکاینی دارای اهمیت می‌باشند که به تفصیل در پایان این فصل مورد بحث قرار گرفته است.

توضیح ارتباطات بین پروتئین‌های مختلف سیگنال‌رسان، فعال شدن فاکتورهای نسخه‌برداری و پاسخ‌های عملکردی سلول‌های T، اغلب مشکل است زیرا این واکنش‌های متقابل بین مسیرهای سیگنال رسان پیچیده بوده و به خوبی شناخته نشده‌اند. همچنین جهت

تولید می‌شود و با سیگنال‌های *TCR* همکاری می‌نمایند تا باعث پیشبرد فعال‌شدن سلول‌های *T* شوند. فرضیه دو سیگنال برای فعال‌شدن سلول *T* در فصل‌های ۱ و ۴ معرفی شد. مفهوم ایمونولوژی، پاسخ‌های با واسطه *TCR* به *MHC* و پپتید روی یک *APC* به عنوان سیگنال ۱ تلقی می‌شود. سلول‌های *T* تنها زمانی به طور کامل فعال می‌شوند که یک پپتید بیگانه در زمان فعال‌شدن سیستم ایمنی ذاتی توسط یک پاتوژن یا برخی محرک‌های دیگر التهاب، شناسایی شود. لیگندهای کمک تحریکی، سیگنال‌های خطر (یا سیگنال ۲) می‌باشند، که بر روی *APC* ها توسط میکروب‌ها القا می‌شوند. لذا به منظور آنکه فعال‌شدن بهینه سلول *T* رخ دهد، می‌بایست ترکیبی از شناسایی آنتی‌ژن بیگانه با یک حس (sense) خطر (danger) وجود داشته باشد.

خانواده *CD28* از پذیرنده‌های کمک تحریکی
بهترین کمک‌محرک‌های شناخته شده برای لنفوسیت‌های *T*، یک جفت پروتئین مرتبط به نام‌های *B7-1* (*CD80*) و *B7-2* (*CD86*) هستند که بر روی سلول‌های دندریتیک فعال، و سایر *APC* ها بارز می‌شوند و به پذیرنده *CD28* روی سلول‌های *T* متصل می‌شوند. مولکول *CD28* پذیرنده اصلی کمک تحریک برای تحویل سیگنال‌های دوم جهت فعال‌شدن سلول *T* می‌باشد. نقش‌های بیولوژیک خانواده پروتئین‌های *B7* و *CD28* با جزئیات بیشتر در فصل ۹ شرح داده می‌شود. پذیرنده فعال‌کننده دیگر خانواده *CD28*، پذیرنده‌ای با نام *ICOS* (inducible costimulator) می‌باشد که یک نقش مهم در تکامل سلول *T* یاریگر فولیکولار بازی می‌نماید و در فصل ۱۲ در مورد آن بحث خواهد شد.

مولکول‌های *CD2/SLAM* از خانواده پذیرنده‌های کمک تحریکی

سایر پروتئین‌ها غیر از اعضای خانواده *CD28* نیز در فعال‌سازی سلول *T* مشارکت دارند. خانواده *CD2* از پروتئین‌های همولوگی که در فعال‌سازی سلول‌های *T* و *NK* نقش دارند، تشکیل شده است. در سلول‌های *T* انسان، *CD2* هم به عنوان مولکول چسبان بین سلولی و هم انتقال دهنده سیگنال عمل می‌کند.

یک زیرگروه مجزا از خانواده پروتئین‌های *CD2* به نام

تعدیل سیگنال‌رسانی سلول *T* از طریق پروتئین تیروزین فسفاتازها

تیروزین فسفاتازها بخش‌های فسفات را از واحدهای تیروزین پروتئین‌ها برمی‌دارند و به طور کلی سیگنال‌رسانی *TCR* را مهار می‌نمایند. دو عدد تیروزین فسفاتاز که دارای فعالیت مهار در لنفوسیت‌ها و سایر سلول‌های خونی هستند، *SHP-1* و *SHP-2* (فسفاتازهای دارای دومین *SH2* نوع ۱ و ۲) نامیده می‌شوند. فسفاتازهای مهار عمومی به *ITIM* ها در دم‌های سیتوپلاسمی پذیرنده‌های مهار که خودشان توسط تیروزین کینازهای القا شده در طی فعال‌شدن لنفوسیت‌ها فسفریله شده‌اند، فراخوانی می‌شوند. این فسفاتازها انتقال سیگنال را از طریق برداشت بخش‌های فسفات از واحدهای تیروزین در مولکول‌های سیگنال‌رسان کلیدی مهار می‌نمایند و در نتیجه از نظر عملکردی آنتاگونیست تیروزین کینازها می‌باشند. فسفاتاز مهار دیگر که بر روی فسفوپروتئین‌ها عمل نمی‌کند اما تا حدودی برای یک اینوزیتول فسفولیپید اختصاصی است، *SHIP* (*SH2 domain-containing inositol phosphatase*) نامیده می‌شود. همچون *SHP-1* و *SHP-2*، *SHIP* به توالی‌های *ITIM* فسفوریله بر روی پذیرنده‌های مهار خاصی متصل می‌شود. *SHIP* یک گروه فسفات را از *PIP3* در سطح داخلی غشاء پلاسمایی، برمی‌دارد و در نتیجه سیگنال‌رسانی *PI3* - کیناز را مهار می‌نماید.

اگرچه اکثر فسفاتازها سیگنال‌رسانی لنفوسیت‌ها را کاهش می‌دهند، یک تیروزین فسفاتاز به نام *CD45* فعال‌شدن لنفوسیت را تسهیل می‌نماید. پروتئین *CD45* یک تیروزین فسفاتاز پذیرنده‌ای بیان شده در همه سلول‌های خونساز بارز می‌شود. *CD45* یک پروتئین غشایی اینتگرال می‌باشد که دم سیتوپلاسمی آن دارای دومین‌های تیروزین فسفاتاز پشت سر هم است. *CD45* واحدهای تیروزین مهار را در خانواده کینازهای *SRC* (شامل کینازهای *Lck* و *Fyn* در سلول *T*) دفسفوریله می‌نماید و در نتیجه در تولید کینازهای فعال مشارکت می‌نماید.

پذیرنده‌های کمک تحریکی در سیگنال‌رسانی سلول‌های *T*

سیگنال‌های کمک تحریکی (*costimulatory signals*) توسط پذیرنده‌های شناسایی‌کننده لیگاند روی *APC* ها

سلولی می‌باشند. این پدیده در سیستم ایمنی به نحو احسن در مورد سلول‌های T مورد مطالعه قرار گرفته است. به محض فعال شدن با آنتی‌ژن و کمک محرک‌ها، سلول‌های T انتقال گلوکز را افزایش داده و تولید انرژی را از فسفوریلاسیون اکسیداتیو میتوکندریایی به گلیکولیز، حتی در حضور اکسیژن فراوان تغییر می‌دهند که این رویداد به عنوان گلیکولیز هوازی یا اثر واربرگ (Warburg effect) شناخته می‌شود (شکل ۱۷-۷ را مشاهده نمایید). این پدیده اولین بار در سلول‌های توموری شرح داده شد اما امروزه به عنوان یک مکانیسم مهم مورد استفاده در بسیاری از سلول‌های در حال تکثیر مطرح است. اگرچه گلیکولیز، ATP (مولکولی که سلول برای ذخیره و آزادسازی انرژی استفاده می‌کند) کمتری نسبت به فسفوریلاسیون اکسیداتیو تولید می‌کند، با این حال گلیکولیز از سوبستراهای دیگر به غیر از گلوکز مانند اسیدهای آمینه و لیپیدها استفاده نمی‌کند و بنابراین این سوبستراها را برای فراهم کردن واحدهای سازنده ضروری که برای سنتز ماکرومولکول‌های جدید و تقسیم سلولی مورد نیاز هستند، حفظ می‌کند. گلیکولیز هوازی در لنفوسیت‌ها می‌تواند نه تنها برای تکثیر سلولی، بلکه برای تمایز سلول‌های T به سلول‌های اجرایی و برای تولید سایتوکاین‌های اجرایی نیز حائز اهمیت باشد.

کمپلکس پذیرنده آنتی‌ژنی لنفوسیت B
پذیرنده آنتی‌ژنی لنفوسیت B شکل غشاء‌گذر مولکول آنتی‌بادی همراه با دو زنجیره سیگنال‌رسان می‌باشد. ساختار آنتی‌بادی‌ها با جزئیات بیشتر در فصل ۵ شرح داده شد. در اینجا ما بر روی برخی خصوصیات مهم اشکال غشائی Ig و پروتئین‌های همراه با آن‌ها تمرکز می‌کنیم و در رابطه با چگونگی ارسال سیگنال توسط آنها به سلول‌های B بحث خواهیم کرد. به دلیل این که مسیرهای سیگنال‌رسانی بسیار شبیه به سلول‌های T می‌باشد، ما این مسیرها را بدون جزئیات زیاد اشاره می‌کنیم. همان‌گونه که در قبل اشاره گردید شباهت‌ها و تفاوت‌های قابل توجهی بین پذیرنده‌های آنتی‌ژنی سلول B و T وجود دارد (جدول ۱-۷ را ببینید).

ساختار پذیرنده آنتی‌ژنی سلول B
IgM و IgD غشایی که پذیرنده‌های آنتی‌ژنی سلول‌های B

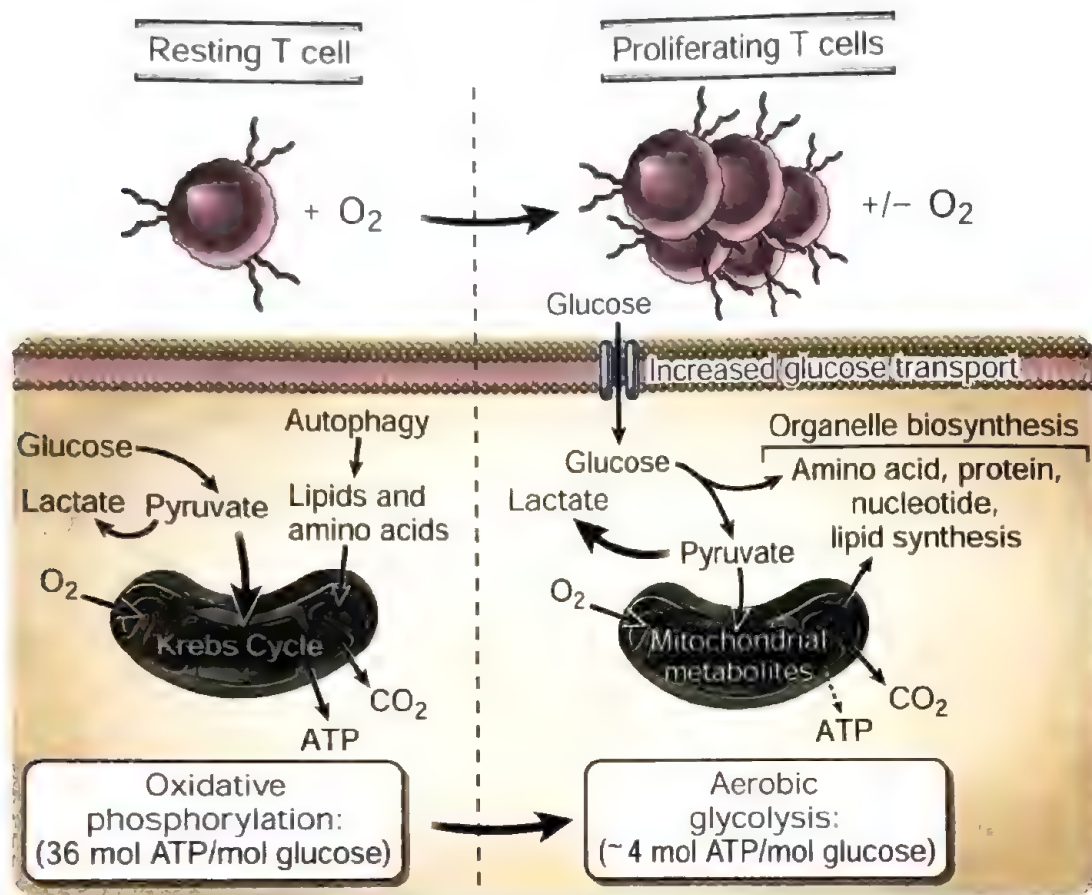
خانواده (signaling lymphocytic activation SLAM molecule) شناخته شده است. SLAM، همانند سایر اعضای خانواده CD2، یک پروتئین غشایی اینتگرال است که حاوی ۲ دومین Ig خارج سلولی و یک دم سیتوپلاسمی طویل می‌باشد. دم سیتوپلاسمی SLAM و البته نه CD2، حاوی یک دومین سوئیچ (ITSM) است که از موتیف‌های ITAM و ITIM که در سایر پذیرنده‌های فعال‌کننده و مهاری یافت می‌شوند، متفاوت می‌باشد.

دومین‌های Ig خارج سلولی روی SLAM در واکنش‌های هوموفیلیک دخالت دارند. SLAM بر روی یک سلول T می‌تواند با SLAM روی یک سلول دندریتیک وارد واکنش شود و در نتیجه دم سیتوپلاسمی SLAM می‌تواند سیگنال‌هایی را به سلول T بفرستد. موتیف ITSM به SAP متصل می‌شود و SAP (SLAM-associated protein) یک پل بین SLAM و Fyn (یک کیناز خانواده SRC که آن نیز با پروتئین‌های CD3 در سلول‌های T ارتباط دارد) تشکیل می‌دهد. SLAM و سایر اعضای خانواده SLAM به عنوان پذیرنده‌های کمک تحریکی در سلول‌های T، سلول‌های NK و برخی سلول‌های B عمل می‌کنند. همانطور که در فصل ۲۱ بحث خواهد شد، موتاسیون‌هایی در ژن SH2D1A کدکننده SAP موجب یک بیماری به نام سندرم لنفوپرولیفراتیو وابسته به X (X-Linked lymphoproliferative syndrome [XLP]) می‌باشد.

یک عضو مهم خانواده SLAM در سلول‌های NK، سلول‌های T^{CD8+} و سلول‌های $\gamma\delta$ T 2B4 نامیده می‌شود. دم سیتوپلاسمی 2B4، همانند SLAM، حاوی یک موتیف ITSM است که به پروتئین آداپتور SAP متصل می‌شود و با فراخوانی Fyn باعث القای سیگنال فعال‌سازی می‌گردد. نقص سیگنال‌رسانی 2B4 می‌تواند در بیماران نقص ایمنی مبتلا به سندرم لنفوپرولیفراتیو وابسته به X (XLP) مؤثر باشد (فصل ۲۱ را ببینید).

تغییرات متابولیک در حین فعال شدن سلول‌های T

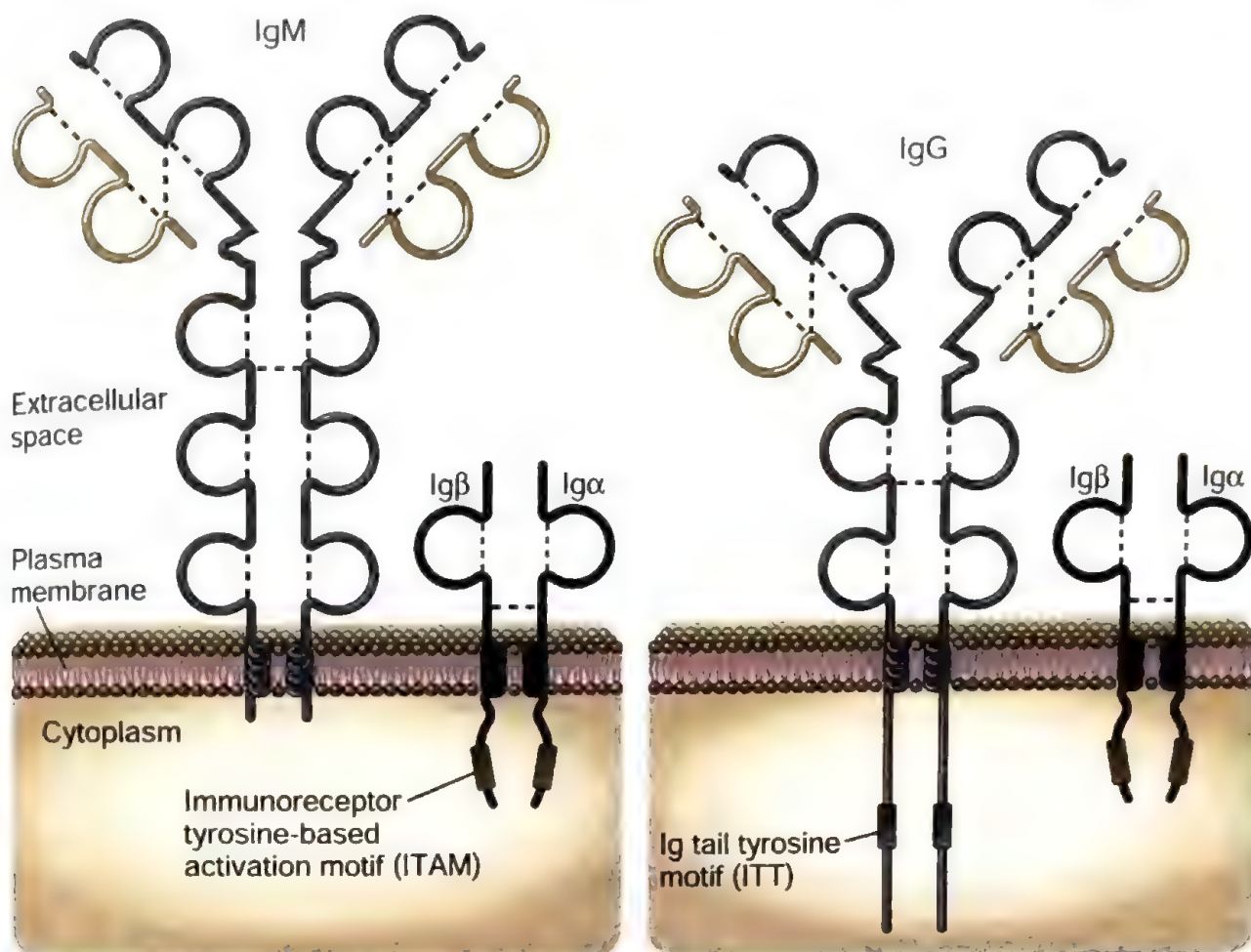
هنگامی که سلول‌ها فعال می‌شوند، نیازمند افزایش فعالیت متابولیک خود به منظور مقابله با افزایش نیازها در پاسخ



شکل ۱۷-۷. تغییرات متابولیک در حین فعال شدن سلول‌های T. در سلول‌های T در حال استراحت مسیر اصلی تولید انرژی فسفوریلاسیون اکسیداتیو میتوکندریایی است. در طی فعال شدن، تعویض به گلیکولیز هوازی صورت می‌گیرد که انرژی کمتری تولید می‌کند اما باعث حفظ و تولید واحدهای سازنده در بیوسنتز اندامک‌های سلولی می‌شود، که برای تکثیر سلولی و پاسخ‌های عملکردی مورد نیاز است. ATP, adenosine triphosphate

همراه با Ig غشایی کمپلکس پذیرنده سلول B (BCR) را تشکیل می‌دهند. دمه‌های $Ig\alpha$ و $Ig\beta$ به صورت فیزیکی با تیروزین کینازهای خانواده SRC شامل LYN, FYN و BLK همراه می‌باشند. کمپلکس‌های BCR در سلول‌های B دچار تعویض ایزوتیپ شده، همچون سلول‌های B خاطره‌ای، دارای Ig های غشایی هستند که ممکن است از کلاس‌های IgG , IgA یا IgE باشند (فصل ۱۲ را ببینید). مولکول‌های IgG و IgE غشایی دارای دمه‌های سیتوپلاسمی طویل تری حاوی موتیف‌های حفاظت شده آسپاراتات (یا گلوتامات) - تیروزین - آرژنین - آسپاراژین - متیونین می‌باشند که موتیف دم تیروزین ایمونوگلوبولین (Ig tail tyrosine) (ITAM) نامیده می‌شوند از نظر سکانس (و عملکرد) با موتیف سیگنال‌رسان در دم سیتوپلاسمی کمک پذیرنده CD28 در

بکر هستند حاوی دنباله‌های سیتوپلاسمی کوتاه متشکل از تنها سه اسید آمینه (لیزین، والین و لیزین) می‌باشند. این دنباله‌ها بسیار کوچکتر از آن هستند که بتوانند سیگنال‌های ایجاد شده بر اثر شناسایی آنتی‌ژن را منتقل کنند. سیگنال‌های با واسطه Ig توسط دو مولکول دیگر به نام‌های $Ig\alpha$ و $Ig\beta$ انتقال می‌یابد که به وسیله پیوندهای دی‌سولفیدی به هم متصل شده‌اند و در سلول‌های B به صورت غیر کووالان همراه با Ig غشایی بر سطح سلول بارز می‌شوند (شکل ۱۸-۷). عملکرد این پروتئین‌ها در سلول‌های B مشابه عملکرد پروتئین‌های CD3 و ζ در سیگنال‌رسانی TCR است. آنها دارای یک موتیف ITAM در دمه‌های سیتوپلاسمی خودشان می‌باشند و جهت انتقال مولکول‌های Ig غشایی به سطح سلول ضروری هستند و این دو پروتئین

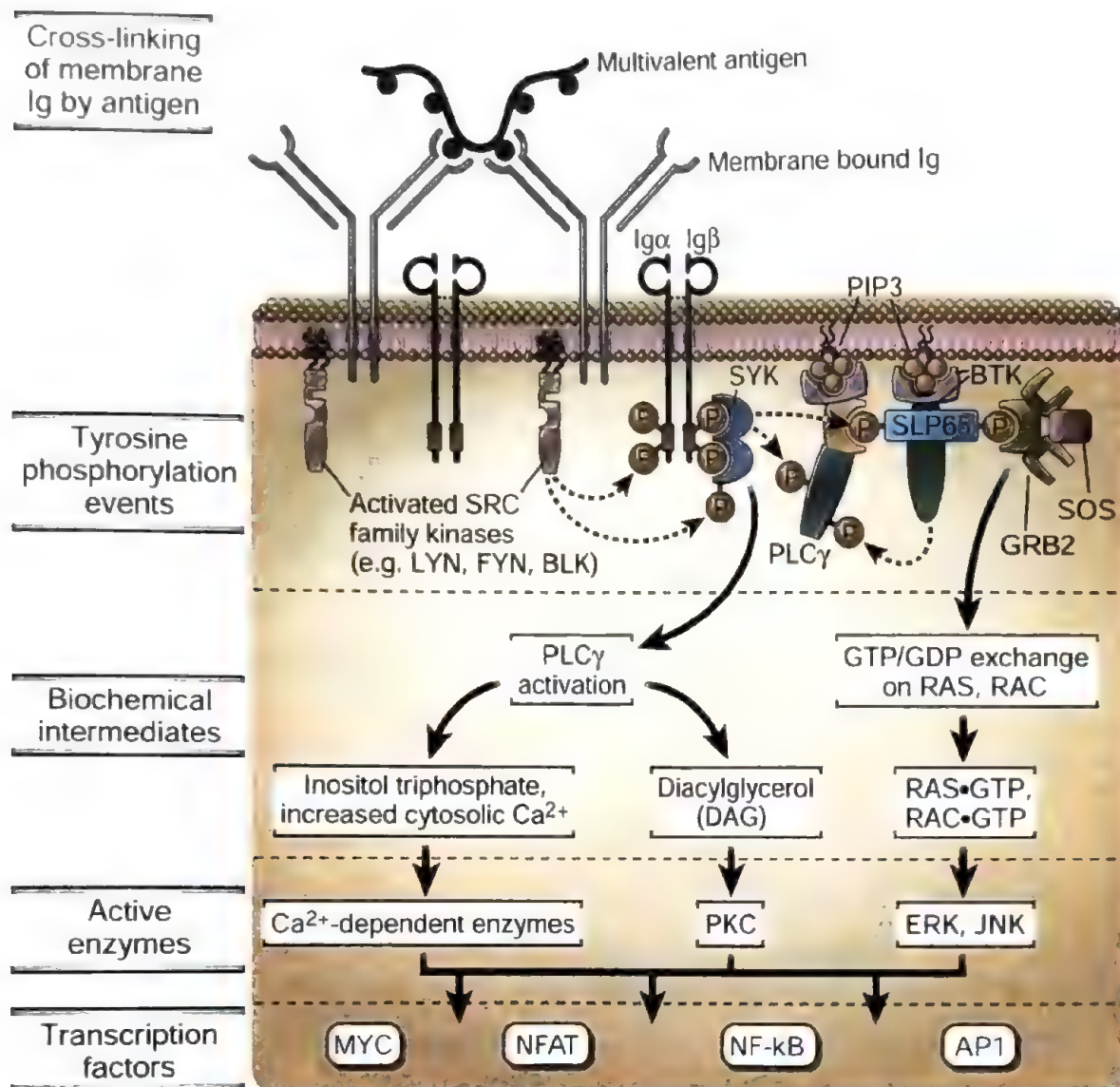


شکل ۷-۱۸. کمپلکس پذیرنده آنتی ژن سلول B. همانگونه که در پنل سمت چپ دیده می شود، IgM غشایی و IgD در سطح سلول های B بالغ همراه با مولکول های $Ig\beta$ و $Ig\alpha$ که حاوی ITAM هایی در دنباله های سیتوپلاسمی خود هستند، دیده می شوند. این ITAM ها اعمال انتقال سیگنال را انجام می دهند. در پنل سمت راست، دم سیتوپلاسمی IgG (که مشابه آن در مورد IgE غشایی هم صادق است) دارای موتیف های حاوی تیروزین به نام دم تیروزینی ایمونوگلوبولین (ITT) می باشد که به تشدید سیگنال رسانی پذیرنده سلول B در سلول های B خاطره کمک می نماید.

پذیرنده های Ig که اتصال متقاطع یافته اند، وارد lipid raft ها می شوند که در آنجا بسیاری از پروتئین های آداپتور و مولکول های انتقال دهنده سیگنال در همراهی با تیروزین کینازهای خانواده SRC نظیر LYN، FYN و BLK تجمع یافته اند. فسفریلاسیون واحدهای تیروزین در ITAM های $Ig\alpha$ و $Ig\beta$ محلی را برای قرارگیری دومین های SH2 پشت سر هم تیروزین کیناز Syk فراهم می کند. Syk همولوگ ZAP70 است و عملکردی مشابه آنچه ZAP70 در سلول های T دارد را در سلول های B عهده دار می باشد. Syk هنگامی فعال می شود که به واحدهای تیروزین فسفریله در ITAM ها اتصال یابد یا ممکن است توسط کینازهای خانواده SRC که با BCR در ارتباط هستند، در واحدهای

سلول های T شباهت دارد.

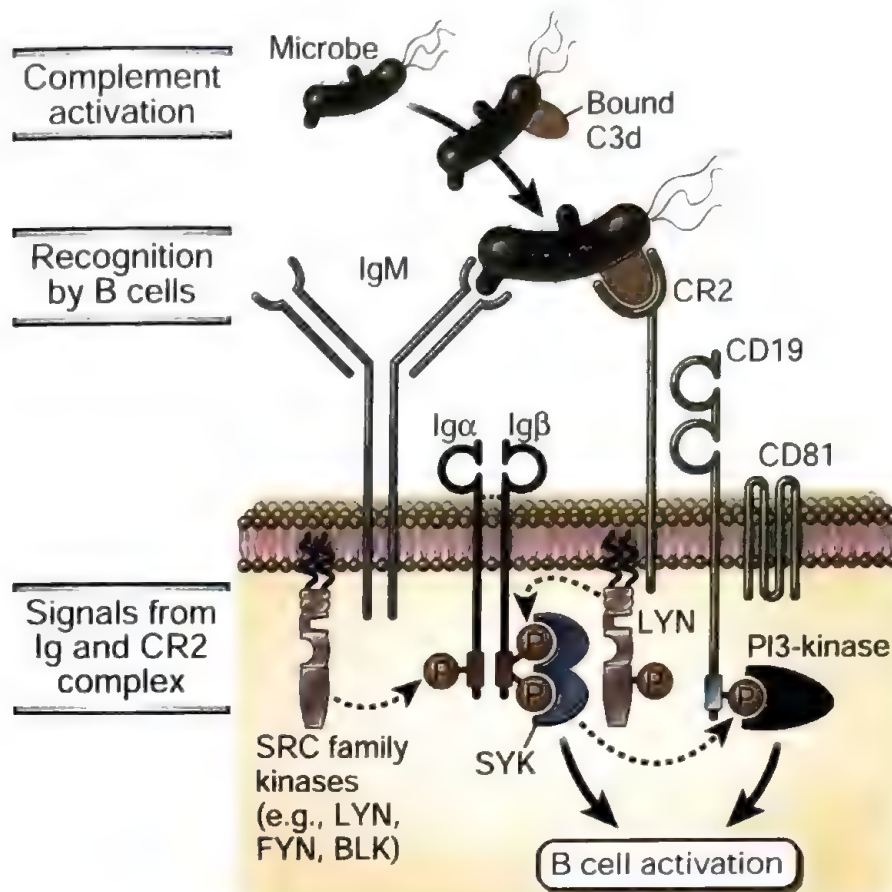
آغاز سیگنال رسانی از طریق پذیرنده سلول B آغاز سیگنال رسانی توسط آنتی ژن ها و به واسطه اتصال متقاطع BCR اتفاق می افتد. اتصال متقاطع IgM و IgD غشایی از طریق آنتی ژن های چندظرفیتی، کینازهای خانواده SRC وابسته به $Ig\alpha$ و $Ig\beta$ نظیر LYN را مجاور یکدیگر می آورد. برهم کنش های فیزیکی بعدی مولکول های کیناز این آنزیم ها را فعال کرده، آنها را قادر می سازد تا بنیان های تیروزین را در ITAM های $Ig\alpha$ و $Ig\beta$ فسفریله نمایند. فسفریله شدن واحدهای تیروزین ITAM، همه وقایع انتقال سیگنال پائین دست را آغاز می کند (شکل ۷-۱۹).



شکل ۱۹-۷. انتقال سیگنال توسط کمپلکس BCR. اتصال مقاطع Ig غشایی سطح سلول‌های B توسط آنتی‌ژن، منجر به تجمع و فعال شدن تیروزین کینازهای خانواده SRC و فسفریلاسیون تیروزین ITAMها در دنباله‌های سیتوپلاسمی مولکول‌های Igα و Igβ می‌شود. این رخداد منجر به قرارگیری Syk و در پی آن وقایع فسفریلاسیون تیروزین، همانطور که رسم شده است، می‌شود. آبهارهای انتقال سیگنال متعددی به دنبال این وقایع روی می‌دهند (همان‌طور که نشان داده شده است) و منجر به فعال شدن فاکتورهای نسخه‌برداری متعدد می‌شوند. این مسیرهای انتقال سیگنال شبیه مسیرهایی هستند که در سلول‌های T شرح داده شدند. AP1, activator protein 1; GDP, guanosine diphosphate; GTP, guanosine. شرح داده شدند. NFAT, nuclear factor of activated T cell; NF-κB, nuclear factor κB; PLCγ1, phospholipase Cγ1; PIP3, phosphatidylinositol trisphosphate; PKC, protein kinase C

مولکول Ig نباشد، در هر حال، تا اندازه‌ای سیگنال‌رسانی اتفاق می‌افتد اما فعال‌سازی بیشتر توسط سلول‌های T یاریگر به منظور فعال کردن کامل سلول‌های B ضروری می‌باشد، همان‌طور که در فصل ۱۲ شرح داده می‌شود.

تیروزین خاص فسفریله گردد و به این ترتیب فعالیت آن افزایش یابد. هر دو کینازهای خانواده SRC و Syk به فعال شدن Btk که یک تیروزین کیناز ضروری در سلول‌های B است کمک می‌کنند. اگر آنتی‌ژن تک ظرفیتی (monovalent) باشد و قادر به اتصال مقاطع چندین



شکل ۲۰-۷. نقش کمپلمان در فعال شدن سلول B. سلول های B کمپلکسی از پذیرنده کمپلمان CR2، CD19 و CD81 را بارز می کنند. آنتی ژن های میکروبی که به قطعه C3d کمپلمان متصل شده اند، به طور هم زمان می توانند هم مولکول CR2 و هم Ig غشایی سطح یک سلول B را اشغال نمایند که موجب آغاز آشار انتقال سیگنال از کمپلکس BCR و کمپلکس CR2 می شود. به همین دلیل، پاسخ به کمپلکس C3d - آنتی ژن در مقایسه با پاسخ به تحریک آنتی ژنی تنها، افزایش بیشتری می یابد.

کمپلکس های آنتی ژن - آنتی بادی کمپلمان را از مسیر کلاسیک فعال می کنند. فعال شدن کمپلمان منجر به شکست پروتئولیتیک پروتئین های کمپلمان می شود. جزء اصلی سیستم، پروتئینی به نام C3 است که تجزیه آن باعث تولید مولکولی به نام C3b می گردد که به طور کووالان به میکروب یا کمپلکس آنتی ژن - آنتی بادی متصل می شود. تجزیه بیشتر C3b، احتمالاً قطعه ای به نام C3d تولید می کند که متصل به سطح میکروبی یا کمپلکس آنتی ژن - آنتی بادی باقی می ماند. لنفوسیت های B پذیرنده ای برای C3d به نام پذیرنده نوع ۲ کمپلمان (CR2 یا CD21) را بروز می دهند. کمپلکس C3d و آنتی ژن یا کمپلکس C3d و آنتی ژن - آنتی بادی به سلول های B متصل می شوند، که Ig غشایی آنتی ژن را می شناسد و CR2 نیز C3d متصل به آنتی ژن را

نقش پذیرنده کمپلمان CR2/CD21 به عنوان کمک پذیرنده سلول های B

فعال شدن سلول های B توسط سیگنال هایی از پروتئین های کمپلمان و کمپلکس کمک پذیرنده CD21، که بین ایمنی ذاتی و پاسخ های ایمنی هومورال ارتباط برقرار می کند، افزایش می یابد (شکل ۲۰-۷). مولکول های سطوح میکروبی و پلی ساکاریدها می توانند در غیاب آنتی بادی ها، مسیرهای آلترناتیو و لکتین کمپلمان را در طول پاسخ های ایمنی ذاتی فعال کنند (به فصول ۴ و ۱۳ نگاه کنید). آنتی ژن های پروتئینی و سایر آنتی ژن ها که کمپلمان را به صورت مستقیم فعال نمی کنند، ممکن است به آنتی بادی هایی که از قبل حضور داشته اند یا آنتی بادی هایی که در اوایل پاسخ تولید می شوند، متصل شوند که این

شناسایی می‌کند (شکل ۲۰-۷).

CR2 در سطح سلول‌های B بالغ به صورت کمپلکس با دو پروتئین غشایی دیگر یعنی CD19 و CD81 (که TAPA-1 نیز نامیده می‌شود)، بارز می‌شود. مجموعه CD81 - CD19 - CR2 اغلب مجموعه کمک پذیرنده سلول B نامیده می‌شوند، زیرا CR2 از طریق C3d چسبیده، به آنتی‌ژن‌ها متصل می‌شود که هم زمان با آن Ig غشایی به صورت مستقیم به آنتی‌ژن متصل می‌شود. اتصال C3d به پذیرنده کمپلمان سلول B، باعث نزدیک شدن CD19 به کینازهای همراه با BCR و فسفریله شدن سریع تیروزین دنباله سیتوپلاسمی CD19 می‌شود. این رخداد منجر به فعال شدن کیناز PI3 گشته و PI3 تولید می‌کند که به نوبه خود باعث اتصال و فعالسازی BTK و PLC γ 2 می‌گردد، این روش مشابه روش فعال شدن PDK1 (شکل ۱۲-۷ را ببینید) و PLC γ 1 (شکل ۱۵-۷ را ببینید) در سلول‌های T می‌باشد. نتیجه نهایی فعال شدن کمک پذیرنده، این است که پاسخ سلول‌های B تحریک شده با آنتی‌ژن شدیداً افزایش یابد. پروتئین‌های کمپلمان تنها فعال‌کننده‌های سلول‌های B در ایمنی ذاتی نیستند. سایر لیگاند‌های ایمنی ذاتی نظیر فلازین و اسیدهای نوکلئیک میکروبی می‌توانند سلول‌های B را از طریق TLRها فعال نمایند. سیگنال‌رسانی TLR در فصل ۴ و نقش آنها در فعالسازی سلول‌های B شرح داده شده است.

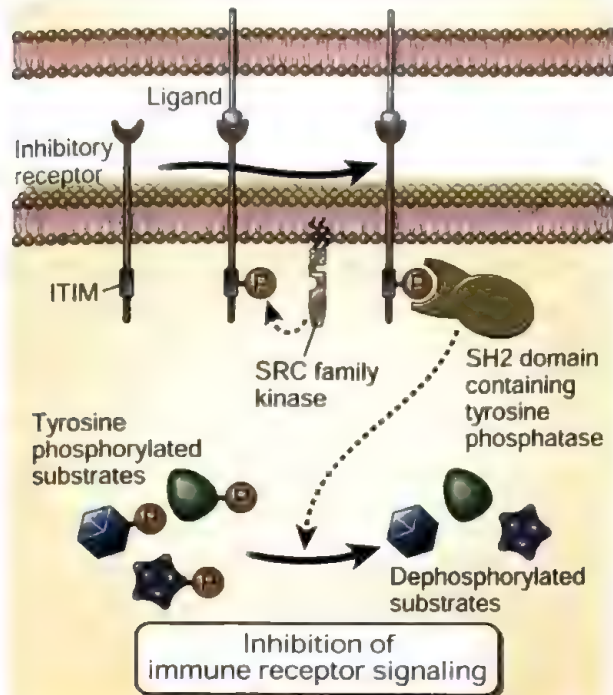
مسیرهای سیگنال‌رسانی در پائین‌دست پذیرنده سلول B

پس از اتصال آنتی‌ژن به BCR، Syk و سایر تیروزین کینازها چندین مسیر سیگنال‌رسانی در پائین‌دست پذیرنده سلول B را فعال می‌نمایند که توسط پروتئین‌های آداپتور تنظیم می‌شود (شکل ۱۹-۷ را ببینید). SYK فعال شده واحدهای تیروزین مهم بر روی پروتئین‌های آداپتور همچون SLP-65 (که BLNK نیز نامیده می‌شود) را فسفریله می‌نماید. این اقدام، فراخوانی سایر آنزیم‌های دارای دومین متصل شونده به فسفو تیروزین ([phosphotyrosine-binding (PTB)] و دومین SH2 به این پروتئین‌های آداپتور را تسهیل می‌نماید. این آنزیم‌ها شامل پروتئین‌های مبادله گر نوکلئوتید گوانین که می‌تواند به طور

جداگانه RAS و RAC را فعال کنند، PLC γ 2 و تیروزین کیناز Btk و مواد دیگر می‌باشند. فراخوانی باعث تسهیل فعال شدن این ملکول‌های مجری پائین‌دست می‌شود که عموماً هر کدام به فعال شدن یک مسیر سیگنال‌رسانی مجزا کمک می‌نمایند.

● مسیر کیناز RAS-MAP در سلول‌های B تحریک شده با آنتی‌ژن فعال می‌گردد. فاکتور مبادله گر GTP/GDP یعنی SOS به طرف پروتئین آداپتور SLP-65 فراخوانده می‌شود و برای این منظور به GRB2 اتصال می‌یابد؛ سپس RAS به واسطه SOS، از یک حالت غیرفعال متصل به GDP به حالت فعال متصل به GTP تبدیل می‌شود. RAS فعال شده در فعال شدن مسیر MAP کیناز ERK که پیشتر در رابطه با مسیر سیگنال‌رسانی سلول T توضیح داده شد، مداخله می‌نماید. به طور موازی ممکن است فعال شدن G پروتئین کوچک RAC به فعال شدن مسیر MAP کیناز JNK کمک نماید.

● فسفولیپاز C (PLC) اختصاصی فسفاتیدیل اینوزیتول، در پاسخ به انتقال سیگنال BCR فعال می‌شود و به نوبه خود، فعال شدن مسیرهای انتقال سیگنال بعدی را نیز تسهیل می‌کند. در سلول‌های B، ایزوفورم غالب PLC، ایزوفورم γ 2 است در حالی که سلول‌های T ایزوفورم γ 1 آنزیم را بروز می‌دهند. زمانی که PLC γ 2 پروتئین آداپتور به BLNK متصل می‌شود و توسط BTK فسفریله می‌گردد، فعال می‌شود. همان طور که در رابطه با سیگنال‌رسانی TCR بحث شد PLC فعال، PIP2 غشایی را تجزیه می‌کند، IP $_3$ محلول را تولید کرده و DAG در غشاء پلاسمایی باقی می‌ماند. IP $_3$ باعث آزاد شدن کلسیم از ذخایر درون سلولی و در نتیجه افزایش سریع غلظت یون کلسیم سیتوپلاسمی می‌شود که ممکن است با جریان کلسیم از محیط خارج سلولی نیز بیشتر افزایش یابد. مشابه رویداد رخ داده شده در سلول‌های T، سیگنال‌رسانی کلسیم به فعالسازی NFAT در سلول B کمک می‌نماید. در حضور کلسیم، DAG برخی از ایزوفورم‌های PKC (در سلول‌های B عمدتاً PKC- β) را فعال می‌کند که به نوبه خود بقیه پروتئین‌های پائین‌دست را در واحدهای سرین/



شکل ۲۱-۷. سیگنال‌رسانی مهاری در لنفوسیت‌ها. تصویر شماتیک از یک پذیرنده مهاری با یک دومین خارج سلولی متصل‌شونده به لیگاند و یک موتیف سیتوزولی ITIM ارائه شده است. اتصال لیگاند باعث فسفوریله‌شدن تیروزین ITIM توسط کیناز خانواده Src و به دنبال آن فراخوانی تیروزین فسفاتازهای حاوی دومین SH2 می‌شود که می‌توانند با حذف فسفات‌ها از واسطه‌های سیگنال‌رسان، سیگنال‌رسانی پذیرنده ایمنی را تضعیف نمایند.

تضعیف سیگنال‌رسانی پذیرنده ایمنی
فعال‌شدن لنفوسیت‌ها می‌بایست شدیداً کنترل شود تا از آسیب همزمان به بافت‌های میزبان حین پاسخ ایمنی به آنتی‌ژن‌های بیگانه جلوگیری شود. علاوه بر این سیستم ایمنی نیازمند مکانیسم‌هایی است تا از واکنش‌ها علیه آنتی‌ژن‌های خودی جلوگیری نماید. ما بیولوژی این مکانیسم‌های کنترلی را در فصل‌های بعدی، عمدتاً در فصل ۱۵، شرح خواهیم داد. در اینجا ما در رابطه با برخی از مکانیسم‌های بیوشیمیایی که فعال‌شدن لنفوسیت را محدود می‌کند و خاتمه می‌بخشد بحث می‌کنیم.

سیگنال‌رسانی مهاری در لنفوسیت‌ها عمدتاً توسط پذیرنده‌های مهاری و همچنین توسط آنزیم‌هایی با نام E3 یوویکوئیتین لیگازها میانجی‌گری می‌شود.

تره‌اونین فسفریله می‌کنند.

- فعال‌شدن $PKC-\beta$ در پائین‌دست BCR به نوبه خود به فعال‌شدن $NF-\kappa B$ در سلول‌های B تحریک شده با آنتی‌ژن کمک می‌کند. این روند شبیه آن چیزی است که در سلول‌های T، توسط $PKC-\theta$ ، ایزوفرم PKC حاضر در سلول‌های T، القاء می‌شود.
- همانگونه که در مورد فعال‌شدن سلول‌های T شرح داده شد (شکل ۱۲-۷ را ببینید)، فسفریله‌شدن موتیف‌های اختصاصی حاوی تیروزین روی تعدادی از آداپتورهای موجود در سلول‌های B اجازه فراخوانی و فعالسازی کیناز $PI3$ ($PI3$ -kinase) را صادر می‌کند. این آنزیم برخی وقایع بحرانی سلول شامل بقا در سلول‌های B فعال شده را تسهیل می‌کند.

این آبخارهای انتقال سیگنال نهایتاً به فعال‌شدن فاکتورهای نسخه‌برداری می‌انجامد که سبب القاء بروز آن دسته از ژن‌هایی می‌شوند که محصولاتشان برای پاسخ‌های عملکردی سلول‌های B مورد نیاز هستند. برخی از فاکتورهای نسخه‌برداری شناخته شده‌ای که توسط انتقال سیگنال یا واسطه پذیرنده آنتی‌ژنی در سلول‌های B فعال می‌شوند عبارتند از: FOS (پائین‌دست فعال‌شدن RAS و ERK)، JUN (پائین‌دست فعال‌شدن RAC و JNK) و $NF-\kappa B$ (پائین‌دست فعال‌شدن BTK ، $PLC\gamma 2$ و $PKC-\beta$). این فاکتورها پیشتر در رابطه با مسیرهای سیگنال‌رسانی سلول T شرح داده شدند. این فاکتورها و تعدادی از فاکتورهای نسخه‌برداری که ممکن است در اینجا ذکر نشده باشند، در تحریک تکثیر و تمایز سلول‌های B نقش دارند (فصل ۱۲ را ببینید).

مسیرهای انتقال سیگنال مشابهی توسط IgD و IgM غشایی سلول‌های B بکر و نیز توسط IgA ، IgG و IgE در سطح سلول‌های B ای که متحمل ایزوتایپ سوئیچینگ شده‌اند، مورد استفاده قرار می‌گیرند، زیرا تمام این ایزوتایپ‌های غشایی همراه با $Ig\alpha$ و $Ig\beta$ هستند. با این حال، در سلول‌های B خاطره بیان‌کننده IgG یا IgE غشایی، واحدهای تیروزین در موتیف ITT فسفریله شده است و لذا آداپتور $GRB2$ فراخوانی می‌گردد و فعالسازی ERK و سیگنال‌رسانی Ca^{++} افزایش می‌یابد.

(Killer cell immunoglobulin receptor) (فصل ۴ را ببینید) حاوی دومین‌های Ig خارج سلولی است که می‌تواند مولکول‌های HLA کلاس I را شناسایی کرده و یک زیرگروه این پذیرنده‌ها حاوی ITIM‌های سیتوزولی می‌باشند. پذیرنده‌های CD94/NKG2A به یک مولکول MHC کلاس I غیرمعمول به نام HLA-E متصل می‌شود و زنجیره NKG2A این مولکول دایمر دارای ITIM‌های سیتوزولی است.

پذیرنده‌های مهای اصلی در سلول‌های T پروتئین‌های خانواده CD28 هستند. آنها همچنین کمک مهای نیز نامیده می‌شوند تا بدین صورت از پذیرنده‌های کمک تحریکی افتراق داده شوند. یکی از این پذیرنده‌ها، CTLA-4 (CD152) می‌باشد که دارای میل پیوندی بیشتر برای پروتئین‌های B7 در مقایسه با CD28 است و یک مهارکننده رقابتی برای تعامل B7-CD28 محسوب می‌شود. این پذیرنده پاسخ‌های ایمنی را عمدتاً از طریق از دور رقابت خارج کردن پذیرنده فعال کننده CD28 در اتصال به لیگاندش یعنی کمک محرک B7 و نیز به واسطه حذف مولکول‌های B7 از روی سلول‌های APC، مهار می‌کند. CTLA-4 در حفظ بی‌پاسخی (تولرانس) به آنتی‌ژن‌های خودی دخیل است و در این رابطه در فصل ۱۵ بحث خواهد شد. پذیرنده‌های دیگر از همان خانواده، PD-1 نام دارد که در رابطه با این مولکول نیز در فصل ۱۵ بحث خواهد شد. PD-1 دارای ITIM و ITSM‌های سیتوزولی است که هر دو از طریق سیگنال‌های مهای فعال شدن سلول‌های T را متوقف می‌کند. وقتی ITSM فسفریله می‌شود، تیروزین فسفاتاز SHP2 را فراخوانی می‌کند که به واسطه آن، فعالسازی سلول T از طریق کمپلکس TCR و CD28 متوقف می‌شود.

FcγRIIB یک تضعیف‌کننده مهم سیگنال‌رسانی در سلول‌های B فعال و همچنین در سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها می‌باشد که می‌تواند به کمپلکس‌های ایمنی دارای IgG از طریق دومین‌های Ig خارج سلولی متصل شود. این مولکول عمدتاً SHIP را فرا می‌خواند و سیگنال‌رسانی کیناز PI3 را مهار می‌نماید. این پذیرنده فعال شدن سلول B را پس از تولید آنتی‌بادی کاهش می‌دهد و با جزئیات بیشتر در فصل ۱۲ شرح داده می‌شود.

یوبیکوئیتین لیگازها مولکول‌های سیگنال‌رسان خاصی را به منظور تخریب نشان‌دار می‌نمایند. پاسخ‌های عملکردی همه سلول‌ها توسط یک تعادل بین سیگنال‌های فعال‌کننده و مهای تنظیم می‌شود؛ بسیاری از پذیرنده‌های مهای، فسفاتازهایی را که با رویدادهای سیگنالینگ وابسته به کیناز به دنبال فعال شدن پذیرنده و کمک پذیرنده‌های آنتی‌ژنی مقابله می‌کنند، فراخوانی و فعال می‌کنند (شکل ۲۱-۷). ما همچنین توضیح خواهیم داد که چگونه پذیرنده‌های مهای در سلول‌های NK، سلول‌های T و سلول‌های B عمل می‌کنند و چگونه لیگاز E3 یوبیکوئیتین می‌تواند سیگنال‌رسانی را در لنفوسیت‌ها تضعیف کند. ارتباط بیولوژیکی تضعیف سیگنال از طریق پذیرنده‌های مهای در سلول‌های NK، سلول‌های T، و سلول‌های B به ترتیب در فصول ۴، ۱۵ و ۱۲ اشاره دارد.

پذیرنده‌های مهای سلول‌های NK، سلول‌های B، و سلول‌های T

پذیرنده‌های مهای نقش کلیدی در سلول‌های NK، سلول‌های T و سلول‌های B و سایر سلول‌های سیستم ایمنی ذاتی ایفا می‌کنند. اغلب اما نه همه پذیرنده‌های مهای در سیستم ایمنی حاوی موتیف‌های ITIM در دم‌های سیتوپلاسمی خود می‌باشند که می‌توانند فسفاتازهای دارای دومین SH2 را فراخوانی کنند و در نتیجه سیگنال‌رسانی را در یک روش مشابه و گسترده تضعیف می‌نمایند (شکل ۲۱-۷ را ببینید). واحدهای تیروزین درون ITIM‌های این پذیرنده‌ها توسط کینازهای خانواده SRC مرتبط با فعال شدن لنفوسیت، فسفریله می‌شوند و همانطور که قبلاً شرح داده شد تیروزین فسفاتازهای حاوی دومین SH2 همچون SHP-1 و SHP-2 و یک اینوزیتول فسفاتاز حاوی دومین SH2 به نام SHIP را فراخوانی می‌کنند. SHP-1 و SHP-2 سیگنال‌رسانی آغاز شده با تیروزین کیناز در پذیرنده‌های فعال‌کننده در سلول‌های NK و همچنین در BCR و TCR (به ترتیب در سلول‌های B و T) را مهار می‌نمایند. SHIP واحدهای فسفات را از PIP3 برمی‌دارد. همان‌گونه که در قبل شرح داده شد، و در نتیجه فعالیت کیناز PI3 در لنفوسیت‌ها، سلول‌های NK و سلول‌های ایمنی ذاتی را مهار می‌نمایند. در سلول‌های NK، پذیرنده‌های مهای به نام KIRs

تجزیه پروتئین‌های سیگنال‌رسان وابسته به یوبیکوئیتین

یکی از راه‌های اصلی تخریب پروتئین‌های هسته و سیتوزول، اتصال کووالان واحدهای یوبیکوئیتین به این پروتئین‌هاست. اگرچه یوبیکوئیتینه شدن پروتئین‌ها اغلب مرتبط با تخریب این پروتئین‌ها در پروتازوم‌ها است، اما ممکن است پروتئین‌ها به صورت‌های مختلفی یوبیکوئیتینه شده و هر شکل یوبیکوئیتینه شدن یک عملکرد مختلف داشته باشد. در رابطه با انتقال سیگنال، دو نوع مختلف یوبیکوئیتینه شدن وجود دارد که از یک طرف تضعیف سیگنال و از طرف دیگر تولید سیگنال را میانجیگری می‌نمایند.

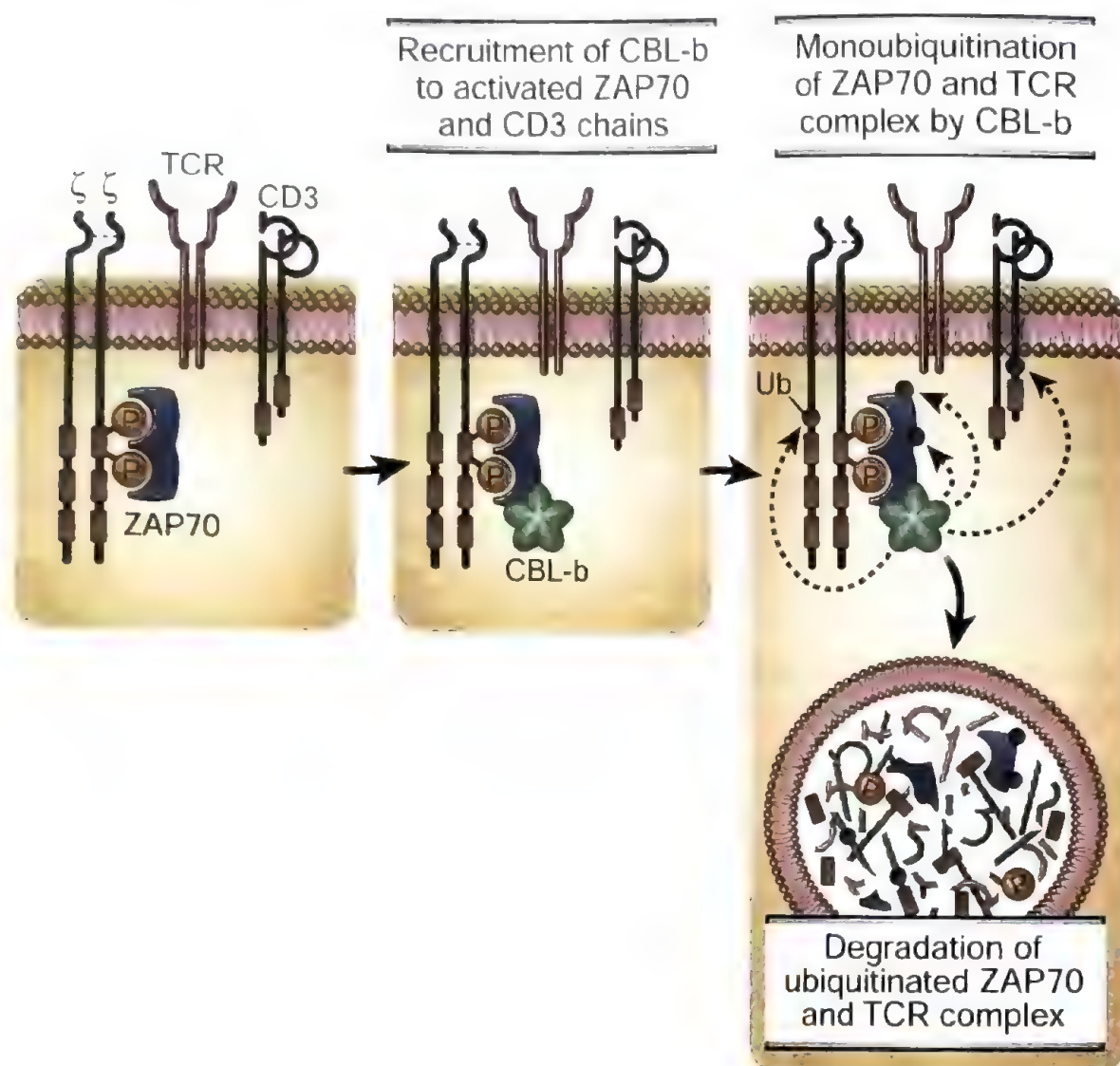
یوبیکوئیتینه شدن به اختصار در فصل ۶ در ارتباط با مسیر پردازش آنتی‌ژن به وسیله MHC کلاس I شرح داده شد. یوبیکوئیتین یک پروتئین ۷۶ آمینو اسیدی است که به وسیله یک آنزیم E1 به صورت وابسته به ATP فعال شده و سپس به یک آنزیم E2 منتقل می‌شود که پس از آن یوبی‌کوئیتین فعال شده به صورت کووالان به واحدهای لیزین بر روی سوبسترای خاص که به وسیله لیگازهای یوبیکوئیتین E3 شناسایی می‌شوند، متصل می‌گردند. در بیشتر موارد پس از آنکه انتهای کربوکسی یک واحد یوبیکوئیتین به صورت کووالان به یک واحد لیزین بر روی پروتئین هدف متصل می‌شود، انتهاهای کربوکسی واحدهای یوبیکوئیتین بعدی به صورت کووالانت به واحدهای لیزین بر روی یوبیکوئیتین قبلی متصل می‌شود تا یک زنجیره پلی‌یوبیکوئیتین ایجاد شود. شکل زنجیره پلی‌یوبیکوئیتین متفاوت می‌باشد و بستگی به این دارد که کدام واحد لیزین اختصاصی بر روی مولکول یوبیکوئیتین قبلی در زنجیره، مکان اتصال کووالانی مولکول یوبیکوئیتین بعدی باشد و شکل زنجیره یوبیکوئیتین دارای پیامدهای عملکردی مهمی است. اگر لیزین در موقعیت ۴۸ اولین واحد یوبیکوئیتین با انتهای کربوکسی یوبیکوئیتین بعدی باند ایزوپپتید تشکیل دهد و به همین ترتیب ادامه یابد، یک زنجیره یوبیکوئیتین نوع لیزین ۴۸ تولید می‌شود که می‌تواند توسط کلاهِک (Cap) پروتازوم شناسایی شود و پروتئین یوبیکوئیتینه جهت تخریب در پروتازوم نشان‌دار می‌شود. برخی از لیگازهای E3 یک نوع متفاوتی از زنجیره پلی‌یوبیکوئیتین تولید می‌کنند که پروتئین‌ها را جهت تخریب نشان‌دار نمی‌کند اما به جای آن ساختاری تولید

می‌نمایند که پروتئین‌های نشان‌دار را به سایر پروتئین‌های اختصاصی متصل می‌نماید. این عملکرد در سیگنال‌رسانی NF- κ B که بعداً شرح داده می‌شود، با اهمیت می‌باشد. در برخی اعمال، به خصوص هدف قراردادن پروتئین‌های غشایی جهت حرکت به سمت لیزوزوم‌ها به جای پروتازوم‌ها، فقط یک واحد یوبیکوئیتین نیاز است تا به پروتئین هدف متصل شود.

چندین لیگاز E3 در سلول‌های T یافت شده است؛ برخی از آنها در فعال کردن و مابقی در تضعیف سیگنال دخیل هستند. شاخص‌ترین لیگاز E3 دخیل در ختم پاسخ‌های سلول T دیگر می‌باشد CBL-b هست اما چند لیگاز E3 دیگر اعمال مشابهی را انجام می‌دهند. فراخوانی CBL-b به کمپلکس TCR و پروتئین‌های آداپتور همراه باعث مونویوبیکوئیتینه شدن، اندوسیتوز و تجزیه لیزوزومی کمپلکس TCR می‌شود و این اتفاق مکانیسمی جهت تضعیف سیگنال‌رسانی TCR می‌باشد (شکل ۲۲-۷). سیگنال‌های CD28 فعالیت مهاري Cbl-b را بلوکه می‌نمایند و این مکانیسمی است که از طریق آن تحریک کمکی سیگنال‌های TCR را تقویت می‌نمایند. در موش‌های حذف ژن شده فاقد Cbl-b، سلول‌های T به آنتی‌ژن حتی بدون تحریک کمکی با واسطه CD28 پاسخ می‌دهند و به طور غیرطبیعی مقادیر زیادی IL-2 تولید می‌نمایند. در این موش‌ها خودایمنی در نتیجه فعالیت افزایش یافته سلول‌های T گسترش می‌یابد. شواهدی وجود دارد که آنتی‌ژن‌هایی که پاسخ‌های ایمنی را مهار می‌کنند (به نام آنتی‌ژن‌های تولاژنیک نیز نامیده می‌شوند، نظیر آنتی‌ژن‌های خودی) لیگازهای یوبی‌کوئیتین را در سلول‌های T فعال کرده که موجب کاهش پروتئین‌های دخیل در سیگنال‌رسانی سلول می‌گردد. این روند مکانیسمی برای القای بی‌پاسخی به آنتی‌ژن است که آن را آن‌رژ می‌نامند (فصل ۱۵ را ببینید).

پذیرنده‌های سایتوکاینی و انتقال سیگنال

سایتوکاين‌ها، مولکول‌های پیام‌رسان ترشحی سیستم ایمنی هستند که در فصول گذشته ذکر شده و در سراسر کتاب نیز مورد بحث قرار خواهند گرفت. در اینجا ما پذیرنده‌های سایتوکاين‌ها و مکانیسم‌های سیگنال‌رسانی آنها را شرح می‌دهیم.



شکل ۷-۲۲. نقش یوبیکوئیتین لیگاز Cbl-b در ختم پاسخ‌های سلول T. CBL-b به کمپلکس TCR فرا خوانده می‌شود و در انجام یوبیکوئیتین شدن CD3، ZAP70 و پروتئین‌های دیگری از کمپلکس TCR را تسهیل می‌نماید. این پروتئین‌ها به منظور تخریب پروتئولیتیک در لیزوزوم‌ها و سایر ارگانل‌ها (در شکل مشخص نشده است) هدف قرار می‌گیرند.

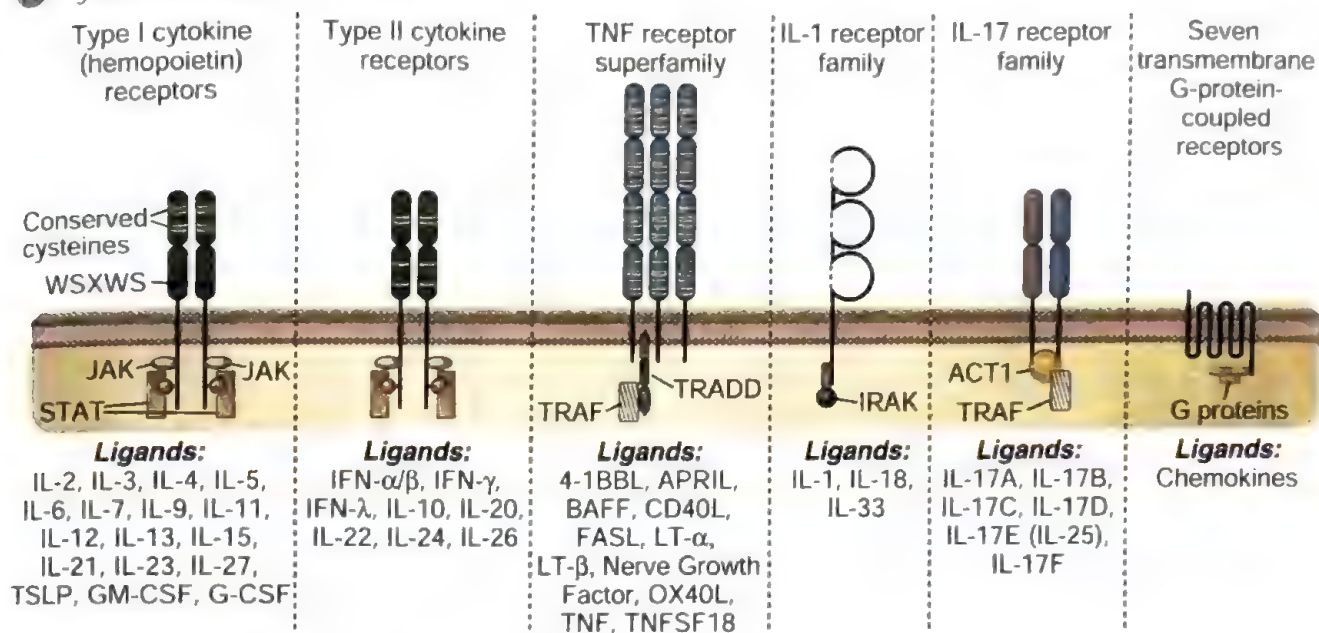
قرار بگیرند و در نتیجه فعالیت تیروزین کینازهای غیرپذیرنده‌ای منحصر به فردی را القاء می‌نمایند. در مورد خانواده پذیرنده TNF پذیرنده‌های سایتوکاینی، تریمرهای پذیرنده‌ای از قبل تشکیل شده پس از اتصال با لیگاندهای تریمری مربوطه دچار تغییر شکل فضایی می‌شوند.

انواع پذیرنده‌های سایتوکاینی

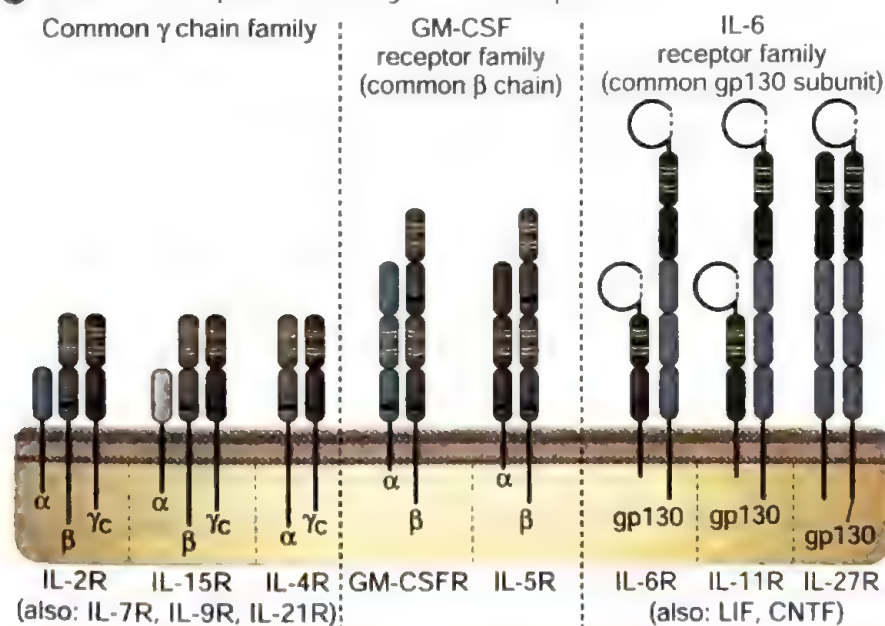
متداول‌ترین طبقه‌بندی پذیرنده‌های سایتوکاین‌ها، بر اساس تشابه ساختاری دومین‌های خارج سلولی اتصال

تمام پذیرنده‌های سایتوکاینی از یک یا چندین پروتئین غشاءگذر تشکیل شده‌اند که بخش خارج سلولی آنها مسئول اتصال به سایتوکاین‌ها و بخش سیتوپلاسمی آنها مسئول آغاز مسیرهای انتقال سیگنال درون سلولی می‌باشند. این مسیرهای انتقال سیگنال به دنبال تجمع پذیرنده‌ها که توسط لیگاند اختصاصی القا می‌شود، فعال می‌گردند و باعث می‌شوند تا بخش‌های سیتوپلاسمی دو یا چندین مولکول پذیرنده در روندی که مشابه با انتقال سیگنال توسط پذیرنده‌های آنتی‌ژنی سلول‌های T است، مجاور هم

A Cytokine receptor families



B Subunit composition of cytokine receptors



شکل ۲۳-۷. ساختار پذیرنده‌های سایتوکاینی. A. پذیرنده‌های سایتوکاین‌های مختلف را بر اساس ساختمان‌های حفاظت شده در دومین‌های خارج سلولی آنها و مکانیسم‌های انتقال سیگنال، به چند خانواده تقسیم می‌کنند. سایتوکاین‌ها یا سایر لیگاند هائی که به هر خانواده پذیرنده متصل می‌شوند، در زیر تصویر شماتیک آنها آورده شده‌اند. B. خانواده‌های مختلف پذیرنده‌های سایتوکاینی، زنجیره‌های زیر واحدی یکسان یا بسیار مشابه دارند. نمونه‌های انتخابی از پذیرنده‌های سایتوکاینی در هر گروه نشان داده شده‌اند. در خانواده زنجیره γ مشترک، پذیرنده‌های IL-2 و IL-5، زنجیره β به اشتراک می‌گذارند (CD122). در خانواده زنجیره β مشترک، زنجیره β به اشتراک گذاشته شده، CD131 می‌باشد. G-CSF: فاکتور محرک کلونی - گرانولوسیتی، GM-CSF: فاکتور محرک کلونی - گرانولوسیتی - مونوسیتی، IL: اینترلوکین، TNF: فاکتور نکروز توموری، WSXWS: تیروزین - سرین - X - تریپتوفان - سرین.

پذیرنده‌های سایتوکاینی نوع II (خانواده پذیرنده اینترفرون)

این خانواده از نظر داشتن دو دومین خارج سلولی با سیستم‌های حفاظت شده به پذیرنده‌های نوع I شباهت دارند، اما پذیرنده‌های نوع II فاقد موتیف WSXWS هستند. تمامی پذیرنده‌های نوع II، همچون پذیرنده‌های نوع I مسیرهای انتقال سیگنال JAK/STAT را به کار می‌گیرند. این خانواده شامل پذیرنده‌هایی برای اینترفرون‌ها و برای IL-10، IL-20 و IL-22 می‌باشد.

خانواده پذیرنده TNF

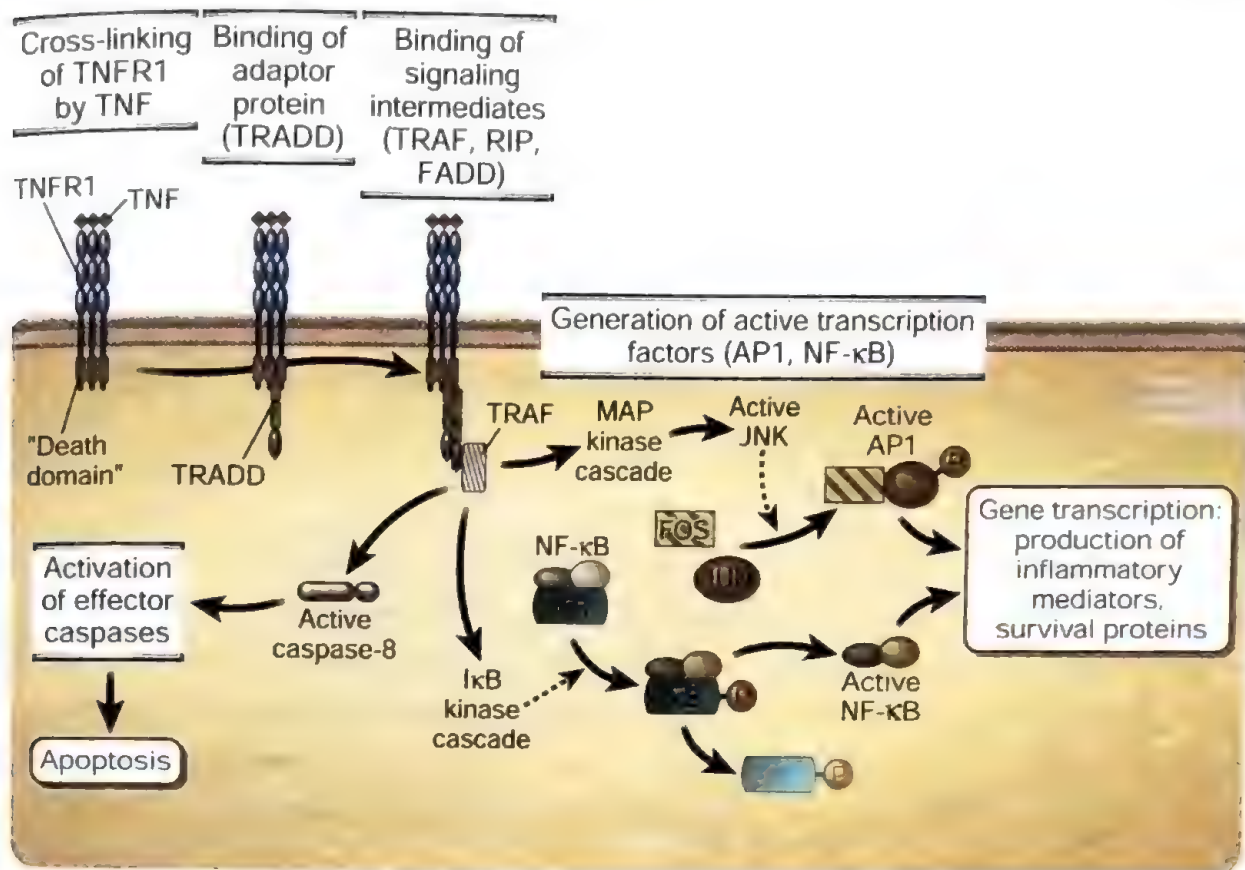
این پذیرنده‌ها جزئی از خانواده بزرگ (عمدتاً سوپرفامیلی TNFR نامیده می‌شوند) تریمرهای از پیش تشکیل شده (برخی از آنها لیگاندهای متصل به غشا را شناسایی کرده و به عنوان پذیرنده‌های سایتوکاینی در نظر گرفته نمی‌شوند) با دومین‌های خارج سلولی حفاظت شده غنی از سیستم‌های مکانیسم‌های سیگنال‌رسانی داخل سلولی مشترک می‌باشند که به طور خاصی بیان ژنی و در برخی موارد آپوپتوز را تحریک می‌نمایند. پذیرنده‌های مهم این خانواده در فصول دیگر در مفهوم‌های بیولوژیکی بحث خواهد شد. این پذیرنده‌ها شامل پذیرنده‌های TNF، TNFR1 و TNFR2، پروتئین Fas، پذیرنده لنفوتوکسین و خانواده پذیرنده BAFF در میان سایر پذیرنده‌ها می‌باشند. لیگاندهای این پذیرنده‌ها نیز تریمر می‌باشند. برخی از این لیگاندها متصل به غشاء بوده در حالی که بقیه پروتئین‌های ترشحی محلول هستند.

اتصال لیگاندها به پذیرنده‌های تریمری از قبل تشکیل شده، به طور خاصی تغییر شکل فضایی را القاء می‌نمایند و پروتئین‌های آداپتور را به مجموعه پذیرنده فرا می‌خواند. این آداپتورها به نوبه خود آنزیم‌هایی همچون لیگازهای یوبیکوئیتین E3 که پلی‌یوبیکوئیتیناسیون غیر تخریبی را میانجی‌گری می‌نماید و پروتئین کینازها که سیگنال‌رسانی پایین دست را آغاز می‌نمایند، فرا می‌خوانند. در مورد پذیرنده TNF در شکل ۷-۲۴، نشان داده شده پذیرنده، پروتئین آداپتور (TNF receptor-associated death) (TRADD) (TRAF domain) را فرا می‌خواند و TRADD به نوبه خود می‌تواند پروتئین‌هایی به نام TRAF (TNF receptor

یابنده به سایتوکاین‌ها و مکانیسم‌های انتقال سیگنال درون سلولی مشترک صورت می‌گیرد (شکل ۷-۲۳). مکانیسم‌های سیگنال‌رسانی مورد استفاده توسط هر یک از خانواده‌ها در بخش ذیل مطرح می‌شوند. خانواده $TGF-\beta$ یک خانواده فاکتور رشد به خوبی شناخته شده است که در دسته‌بندی شکل ۷-۲۳ قرار نگرفته و مکانیسم سیگنال‌رسانی آن بعداً بحث خواهد شد.

پذیرنده‌های سایتوکاینی نوع I (خانواده پذیرنده هماتوپوئیتین)

پذیرنده‌های سایتوکاینی نوع I دایمرها یا تریمرهایی می‌باشند که عموماً متشکل از زنجیره‌های منحصر به فرد متصل شونده به لیگاند و یک یا تعداد بیشتری زنجیره‌های انتقال دهنده سیگنال هستند. این زنجیره‌های انتقال دهنده سیگنال غالباً در پذیرنده‌های سایتوکاین‌های مختلف مشترک هستند. این زنجیره‌ها دارای یک یا دو دومین با یک جفت واحد سیستم‌های حفاظت شده و یک توالی پپتیدی مجاور غشاء حاوی یک موتیف تریپتوفان - سرین - X - تریپتوفان - سرین (WSXWS) می‌باشند (شکل A ۷-۲۳). مشاهده کنید. توالی‌های حفاظت شده پذیرنده‌ها ساختارهایی را به وجود می‌آورند که به سایتوکاین‌های دارای ۴ رشته مارپیچ - آلفا با نام سایتوکاین‌های نوع I متصل می‌شوند اما ویژگی برای هر سایتوکاین توسط اسیدهای آمینه‌ای تعیین می‌گردد که از یک پذیرنده به پذیرنده دیگر فرق می‌کند. این خانواده پذیرنده براساس تشابه‌های ساختاری یا استفاده از پلی‌پپتیدهای سیگنال رسان مشترک به زیرگروه‌هایی تقسیم می‌شوند (شکل B ۷-۲۳). یک گروه دارای یک جزء سیگنال رسان به نام زنجیره γ مشترک (c) یا (CD132) است؛ در این گروه پذیرنده‌های IL-2، IL-4، IL-7، IL-9، IL-15 و IL-21 وجود دارند. در این زیرگروه، برخی از پذیرنده‌ها یک یا دو زیر واحد زنجیره β (CD122 یا CD131) به اشتراک می‌گذارند و برخی نیز فاقد زنجیره β می‌باشند. زیرگروه دیگر از پذیرنده‌های سایتوکاینی نوع I شامل پذیرنده‌های IL-6، IL-11 و IL-27 از زنجیره سیگنال رسان gp130 بهره می‌جویند. همانگونه که در ادامه شرح داده خواهد شد، تمام پذیرنده‌های سایتوکاینی نوع I مسیرهای سیگنال‌رسان JAK-STAT را به کار می‌گیرند.



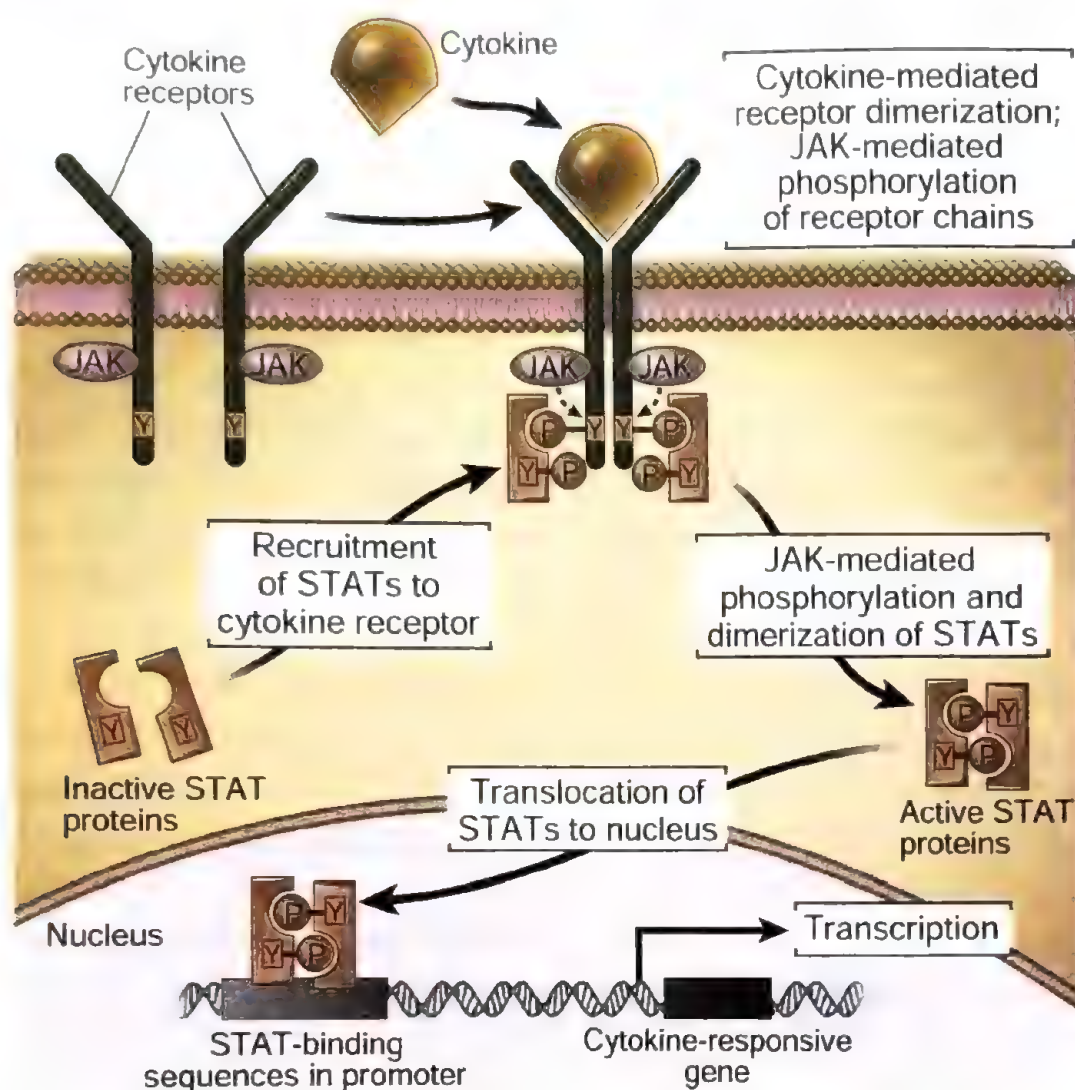
شکل ۲۴-۷. سیگنال رسانی از طریق پذیرنده TNF می تواند باعث فعال شدن NF-κB و MAP کیناز یا القاء مرگ آپوپتوتیک شود. اتصال لیگاند به پذیرنده TNF نوع I باعث فراخوانی یک پروتئین آداپتور به نام TRADD می شود که این پروتئین به نوبه خود می تواند مولکول های TRAF (E3 یوبیکوئیتین لیگاز) و کیناز RIP1 را فعال نماید. وقایع پائین دست شامل فعال شدن مسیر NF-κB و مسیر JNK MAP کیناز یا القاء مرگ آپوپتوتیک می باشد. MAP: پروتئین فعال شده با میتوزن، NF-κB: فاکتور هسته ای NF-κB: فاکتور تومور نکروزیس، TRAF: فاکتور وابسته به گیرنده TNF، TRADD: دومین مرگ وابسته به گیرنده TNF.

می کنند. سیگنال رسانی TLR در فصل ۴ مورد بحث قرار گرفته است. به طور خلاصه درگیر شدن IL-1R یا TLR ها باعث دایمر شدن پذیرنده و فراخوانی یک یا تعداد بیشتری از چهار آداپتور دارای دومین TIR به سمت دومین TIR موجود در دم سیتوپلاسمی پذیرنده می شود. آداپتورها، TLR ها را به اعضای متفاوت خانواده IL-1R-associated (IRAK (kinase متصل می نمایند. IRAK ها می توانند به نوبه خود آداپتورها را به TRAF6، یک E3 یوبیکوئیتین لیگاز مورد نیاز برای فعال شدن NF-κB، متصل نمایند. سایر وقایع پایین دست سیگنال رسانی TLR شامل فعال شدن MAP کیناز و فسفوریله شدن IRF3 و IRF7 (القاء کننده های نسخه برداری اینترفرون های نوع I) می باشند. جنبه دوم سیگنال رسانی TLR (فعال شدن IRF3 و IRF7) در مفهوم

associated factor) را به کار بگیرند که دارای یک نوع فعالیت منحصر به فرد E3 لیگاز می باشند که در بخش سیگنال رسانی NF-κB بحث خواهد شد. پذیرنده نوع I TNF (دو نوع متفاوت پذیرنده برای TNF وجود دارد) و FAS (CD95) همچنین می توانند آداپتورها را فراخوانی کنند که منجر به فعال شدن کاسپاز ۸ - می شوند و در نتیجه این پذیرنده ها در برخی سلول ها، می توانند آپوپتوز را القاء نمایند.

خانواده IL-1

پذیرنده های این خانواده دارای یک توالی مشترک محافظت شده سیتوزولی به نام دومین TIR (IL-1/Toll-like receptor) می باشند و مسیرهای انتقال سیگنال مشابهی را درگیر می نمایند که نسخه برداری ژن های جدیدی را القاء



شکل ۲۵-۷. سیگنال‌رسانی JAK-STAT القا شده توسط سایتوکاین‌ها. اتصال لیگاند به پذیرنده‌های سایتوکاین‌های نوع I و نوع II باعث فعال شدن یک تیروزین کیناز JAK همراه، فسفوریله شدن دم سیتوپلاسمی و فراخوانی فعال‌کننده نسخه‌برداری دارای دومین SH2 (STAT) به پذیرنده می‌شود. STAT فراخوانده شده در پی فسفوریلاسیون توسط JAK، فعال و دایمر می‌شود و پس از ورود به هسته بیان ژن‌های هدف سایتوکاینی را القاء می‌نماید. JAK, janus kinases; STATs, signal transducers and activators of transcription.

B, C, D و E می‌باشند. هر زنجیره پذیرنده یک پروتئین داخل غشایی نوع I است که حاوی دو دومین فیبرونکتین نوع III خارج سلولی و یک موتیف داخل سلولی SEFIR می‌باشند که با موتیف TIR که در مبحث سیگنال‌رسانی پذیرنده IL-1 شرح داده شد، شباهت نسبی دارند. با این حال موتیف SEFIR نمی‌تواند باعث فراخوانی آداپتورها برای اتصال به TLRها و پذیرنده IL-1 نمی‌شود. این موتیف به آداپتور ACT-1 که دارای موتیف SEFIR است متصل شده که به فراخوانی TRAF6 کمک نموده و به فعالسازی NF- κ B

حالت ضد ویروسی در فصل ۴ اشاره شده است. آداپتورهای مختلف TLRها را به سیگنال‌رسانی NF- κ B، فعال شدن MAP کیناز و فعال شدن IRF3 ارتباط می‌دهند. مکانیسم‌های مرتبط با سیگنال‌رسانی IL-1R/TLR و فعال شدن NF- κ B در ادامه بحث خواهد شد.

خانواده IL-17

پذیرنده‌های این خانواده اولیگومرهای پیش‌ساخته‌ای هستند که شامل ترکیب متنوعی از زنجیره‌های IL-17R A،

می‌شوند. دومین SH2 یک مونومر STAT می‌تواند به یک واحد فسفوتیروزین بر روی پروتئین STAT مجاور متصل شود. دایمرهای STAT که تولید می‌شوند به هسته مهاجرت می‌نمایند و در آنجا به توالی‌های DNA اختصاصی در نواحی پروموتور ژن‌های پاسخ دهنده به سایتوکاین متصل می‌شوند و نسخه‌برداری ژن را فعال می‌نمایند.

یک سؤال جالب این می‌باشد که چگونه اختصاصی بودن پاسخ‌ها، به تعداد زیادی از سایتوکاین‌های متفاوت با وجود تعداد محدود JAK و STAT‌های مورد استفاده توسط تعداد زیادی از پذیرنده‌های سایتوکاینی قرار می‌گیرد. پاسخ احتمالی این می‌باشد که توالی‌های اسید آمینه‌ای منحصر به فردی در پذیرنده‌های سایتوکاینی متفاوت، جایگاهی را برای اتصال اختصاصی فراهم می‌نماید و در نتیجه ترکیب‌های متفاوتی از Jak و STAT‌ها را فعال می‌نمایند. دومین‌های SH2 پروتئین‌های STAT مختلف به طور انتخابی به فسفوتیروزین‌ها و بنیان‌های مجاور از پذیرنده‌های سایتوکاینی متفاوت متصل می‌شوند. این توضیح غالباً مسئول فعال شدن STAT‌های خاصی از طریق پذیرنده‌های سایتوکاینی مختلف و در نتیجه مسئول سیگنال‌رسانی سایتوکاین به صورت اختصاصی می‌باشد. چندین پذیرنده سایتوکاینی نوع I و نوع II هتروداایمرهایی از دو زنجیره پلی‌پپتیدی مخصوص می‌باشند که هر یک به یک JAK متفاوت متصل می‌شوند. علاوه بر این، دو STAT متفاوت در پی فسفوریله شدن دایمر می‌شوند. بنابراین تعداد قابل توجهی از تنوع ترکیبی در سیگنال‌رسانی وجود دارد که از تعداد محدودی پروتئین‌های JAK و STAT می‌تواند تولید شود. زیررده‌های پذیرنده‌های سایتوکاینی نوع I که از زنجیره ۷ مشترک استفاده می‌کنند همگی برای سیگنال‌رسانی از کیناز JAK3 بهره می‌جویند. JAK3 تنها کیناز JAK است که بیان گسترده ندارد و به میزان زیادی به سلول‌های ایمنی محدود است و تنها از طریق پذیرنده‌های حاوی γc فعال می‌گردد. پذیرنده‌های سایتوکاینی نوع I از خانواده IL-6 برای فعالسازی STAT3 از JAK2 بهره می‌جویند. برخی دیگر از سایتوکاین‌ها نیز STAT3 را فعال می‌کنند.

بسیاری از JAK و STAT‌ها با بیماری‌های انسان در ارتباط بوده و اهداف عوامل درمانی قرار می‌گیرند. موتاسیون‌ها در عملکرد JAK2 عامل سندرم

منجر می‌شود. موتیف‌های اضافی سیتوپلاسمی برای فعال شدن سایر مسیرها، شامل مسیر Erk و فاکتورهای نسخه‌برداری خانواده C/EBP مورد نیاز می‌باشند.

سایتوکاین‌های مختلفی از اعضای خانواده IL-17 وجود دارند که در فصل بعدی عمده تأکید ما بر آنهایی خواهد بود که در بحث خودایمنی و التهاب بهترین اثر را دارند؛ برای مثال IL-17A و IL-17F. نقش IL-17-B، C و D به طور ناچیزی شناخته شده است و IL-17-E که همچنین با نام IL-25 نیز شناخته می‌شود، پاسخ‌های Th2 را پیش می‌برد. همودایمر IL-17A و همودایمر IL-17-F هتروداایمر پیش‌ساخته‌ای از IL-17RA و IL-17RC و IL-17E/IL-25 دایمری از IL-17RB و IL-17RA را به کار می‌گیرد.

سیگنال‌رسانی به وسیله JAK‌ها و STAT‌ها

پذیرنده‌های سایتوکاینی از خانواده‌های پذیرنده نوع I و نوع II مسیرهای انتقال سیگنالی را درگیر می‌نمایند که با دخالت تیروزین کینازهای غیرپذیرنده‌ای به نام کینازهای Janus (*JAKs*) و فاکتورهای نسخه‌برداری به نام (*signal transducer and activator of (STATs)* transcription) می‌باشند. کشف مسیرهای JAK-STAT با بررسی‌های بیوشیمیایی و ژنتیکی سیگنال‌رسانی اینترفرون‌ها هم اکنون به خوبی مشخص شده‌اند (شکل ۲۵-۷). چهار نوع جانوس کیناز (TYK2 و JAK1-3) و هفت STAT (STAT1-4, 5a, 5b, 6) شناخته شده وجود دارد.

ترتیب وقایع سیگنال‌رسانی در مسیر JAK-STAT به خوبی شناخته شده است. آنزیم‌های JAK غیرفعال به صورت غیرکووالان به دومن‌های سیتوپلاسمی پذیرنده‌های سایتوکاینی نوع I و II متصل می‌شوند. زمانی که دو مولکول پذیرنده از طریق اتصال به یک مولکول سایتوکاین در کنار یکدیگر قرار می‌گیرند، JAK‌های همراه با پذیرنده فعال می‌شوند و واحدهای تیروزین در قسمت‌های سیتوپلاسمی پذیرنده‌های مجتمع شده را فسفوریله می‌نمایند. سپس برخی از این واحدهای فسفوتیروزین پذیرنده‌ها شناسایی می‌شوند و به دومین‌های SH2 (SRC homology 2) پروتئین‌های STAT سیتوزولی مونومر متصل می‌شوند. بنابراین پروتئین‌های STAT به مجاور JAK‌ها آورده می‌شوند و توسط کینازهای همراه با پذیرنده فسفوریله

می‌توانند به STATها و JAKهای فعال متصل شوند و اتصال محکم به لیگازهای E3، JAKها و STATها را یوبیکوئیتینه می‌کنند و بنابراین آنها را جهت تخریب با واسطه پروتئازوم آماده می‌نمایند. میزان پروتئین‌های SOCS توسط لیگاندهای TLR، خود سایتوکاین‌ها و توسط محرک‌های دیگر تنظیم می‌شوند. SOCS به عنوان تنظیم کننده‌های فیدبک منفی برای فعال شدن سلول‌ها با واسطه سایتوکاین عمل می‌نمایند. سایر مهارکننده‌های سیگنال‌رسانی JAK-STAT شامل تیروزین فسفاتازهایی همچون SHP-1 و SHP-2 می‌باشد که قادر به دفسفوریل و در نتیجه غیرفعال کردن مولکول‌های JAK هستند. خانواده دیگر پروتئین‌های مهار، protein inhibitor of (PIAS) activated stat نامیده می‌شوند. پروتئین‌های PIAS به STATهای فسفوریل متصل می‌شوند و واکنش آنها با DNA را مهار می‌نمایند. هم اکنون مشخص شده که پروتئین‌های PIAS با فاکتورهای نسخه‌برداری دیگر همراه با سیگنال‌رسانی سایتوکاین، همچون NF- κ B و SMADها (فاکتورهای نسخه‌برداری پایین دست اعضای خانواده پذیرنده TGF- β) واکنش می‌دهند و آنها را مهار می‌نمایند.

مسیرهای فعال شدن NF- κ B

NF- κ B گروهی از فاکتورهای نسخه‌برداری که از نظر ساختاری مرتبط می‌باشند که نقش مرکزی در التهاب، فعال شدن لنفوسیت، بقای سلولی و شکل‌گیری اندام‌های لنفاوی ثانویه ایفاء می‌نمایند. اعضای خانواده NF- κ B نقش مهمی در تکامل لنفوسیت‌ها و در پاتوژن‌ز بسیاری از سرطان‌ها از جمله نئوپلاسم‌های بدخیم مشتق از لنفوسیت‌های فعال ایفاء می‌کنند. NF- κ B توسط سایتوکاین‌های خانواده IL-1، TNF و IL-17 و همچنین القای تحریک TLR در پایین دست و نیز شناسایی آنتی ژن فعال می‌گردد. در اینجا در مورد NF- κ B به عنوان یک فاکتور نسخه‌برداری نمونه با نقش‌های اساسی در ایمنی ذاتی و آدپتیو بحث خواهد شد.

پنج پروتئین NF- κ B وجود دارند. دومینی که در همه پروتئین‌های NF- κ B مشترک است دومین متصل شونده به DNA به نام دومین شبه REL می‌باشد. برای آنکه یک فاکتور نسخه‌برداری فعال شود، باید هم به DNA متصل شود

myelodysplastic به همراه آنمی آپلاستیک و پلی‌سیتی ورا (polycytemia vera) می‌باشد. موتاسیون‌های تأثیرگذار روی زنجیره γ c یا به میزان کمتر از JAK3، عامل نقص ایمنی مختلط شدید می‌باشد (فصل ۲۱ را ببینید). موتاسیون‌های منفی غالب در STAT3، عامل ایجاد یک نقص ایمنی مرتبط با اختلال در پاسخ‌های Th17 می‌باشد. موتاسیون‌های فعال کننده در STAT3 از ویژگی‌های مشخصه لوکمی لنفوسیتیک با گرانول‌های بزرگ (large granular lymphocytic leukemia)، است که تکثیر بدخیم سلول‌های NK یا سلول‌های CD8⁺ T می‌باشد. روشن شدن سیگنال‌رسانی JAK-STAT همچنین منجر به گسترش روش‌های درمانی جدید از طریق هدف قرار دادن این مسیرها گردید. مولکول‌های کوچک آنتاگونیست‌های JAK برای درمان لوسمی میلوئیدی حاد و برخی بدخیمی‌های میلوئیدی دیگر و همچنین برای درمان برخی بیماری‌های التهابی از جمله آرتریت روماتوئید و پسوریازیس، تأیید شده‌اند.

سایتوکاین‌ها علاوه بر JAKها و STATها مسیرهای سیگنال‌رسانی و فاکتورهای نسخه‌برداری را نیز فعال می‌نمایند. برای نمونه زنجیره β پذیرنده IL-2 مسیرهای MAP کیناز وابسته به RAS را فعال می‌نمایند که در نسخه‌برداری از ژن و تحریک رشد دخیل می‌باشند. سایر پذیرنده‌های سایتوکاین به طور مشابهی سایر مسیرهای سیگنال‌رسانی هماهنگ با مسیرهای JAK-STAT فعال می‌نمایند تا پاسخ‌های بیولوژیک به سایتوکاین‌ها را تحریک نمایند. تکثیر سلول‌های T که به میزان قابل توجهی تحت تأثیر سایتوکاین‌هایی نظیر IL-2 آغاز می‌گردد، توسط برخی مولکول‌های کوچک سرکوب کننده ایمنی مورد هدف قرار می‌گیرد. پروتئین کیناز مهم پایین دست که ترجمه پروتئین و رشد سلول در تعداد زیادی از انواع سلول‌ها، نظیر سلول‌های T در حال تقسیم را تنظیم می‌کند، mTOR نام دارد. همان‌گونه که از نام این پروتئین مشخص است، توسط Rapamycin، ترکیبی که به صورت کلینیکی به عنوان سرکوب کننده ایمنی مورد استفاده قرار می‌گیرد، مهار می‌گردد.

چندین مکانیسم تنظیم منفی مسیرهای JAK-STAT شناسایی شده‌اند. پروتئین‌هایی با نام suppressor of cytokine signaling (SOCS) به عنوان آدپتورها برای فعالیت E3 لیگاز چند زیرواحدی عمل می‌نمایند. آنها

NEMO یا IKK γ که زیرواحد غیرکاتالیتیکی یک مجموعه آنزیمی تریمری به نام مجموعه کیناز IKB (IKK) است، اضافه نماید. این مجموعه IKK حاوی دو زیرواحد دیگر به نام‌های $\text{IKK}\alpha$ و $\text{IKK}\beta$ است که هر دو دارای توانایی کینازهای سرین / ترئونین فعال از نظر کاتالیتیکی هستند. یوبیکوئیتیناسیون NEMO به $\text{IKK}\beta$ اجازه می‌دهد تا توسط یک کیناز بالادست فعال شود.

● $\text{IKK}\beta$ فعال پروتئین مهاری متصل به $\text{NF-}\kappa\text{B}$ ، $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$ را بر روی دو زیرواحد سرین اختصاصی فسفوریله می‌کند و در نتیجه این پروتئین را جهت یوبیکوئیتینه شدن لیزین ۴۸ نشان‌دار می‌نماید.

● $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$ پلی‌یوبیکوئیتینه شده جهت تخریب در پروتئازوم نشان‌دار می‌شود و سپس هتروداایمر $\text{NF-}\kappa\text{B}$ متعارف آزاد می‌شود تا وارد هسته شود (شکل ۲۶-۷).

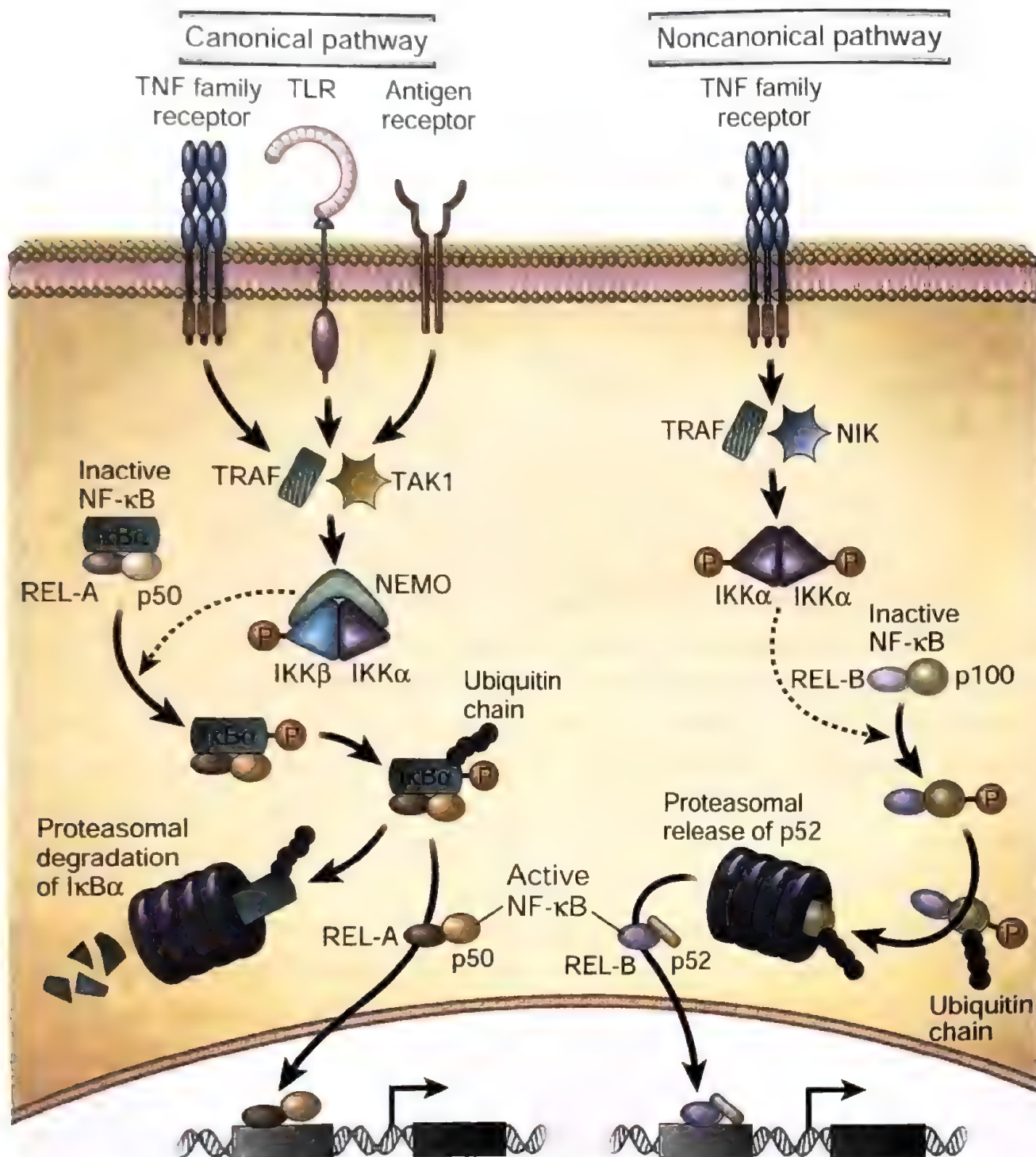
ما قبلاً بحث کردیم که چگونه سیگنال‌رسانی TCR و BCR در فعال‌سازی $\text{PKC-}\theta$ و $\text{PKC-}\beta$ به ترتیب مشارکت می‌نمایند. این PKC‌ها می‌توانند یک پروتئین به نام CARMA1 را فسفوریله نمایند که از یک کمپلکس با دو پروتئین به اسامی BCL-10 و MALT1 تشکیل شد. کمپلکس CARMA1/MALT1/BC1-10 می‌تواند در فعال شدن یک یوبیکوئیتین لیگاز E3 نوع لیزین ۶۳ به نام TRAF6 شرکت نماید. TRAF6 فعال می‌تواند TAK1 را فعال نماید و همچنین یک زنجیره یوبیکوئیتین لیزین ۶۳ را به NEMO اضافه کند در نتیجه فعال شدن $\text{IKK}\beta$ را تسهیل می‌نماید. TLRها، IL-1R و IL-17R نیز TRAF6 را فعال می‌کنند تا فعال شدن IKK را آغاز نماید. تعداد زیادی از خانواده پذیرنده TNF از جمله پذیرنده TNF و CD40 می‌توانند سیگنال‌رسانی $\text{NF-}\kappa\text{B}$ متعارف را از طریق فعال کردن سایر پروتئین‌های TRAF همچون TRAF2، TRAF3 و TRAF5 فعال نمایند.

مسیر مجزای سیگنال‌رسانی $\text{NF-}\kappa\text{B}$ که مسیر نامتعارف (canonical pathway) نامیده می‌شود، باعث پردازش پروتئین پیش‌ساز به نام P100 به P52 می‌شود لذا به هتروداایمرهای $\text{NF-}\kappa\text{B}_2/\text{P52}$ و همراهش RELB اجازه می‌دهد تا به درون هسته وارد شوند. در سلول‌های فعال

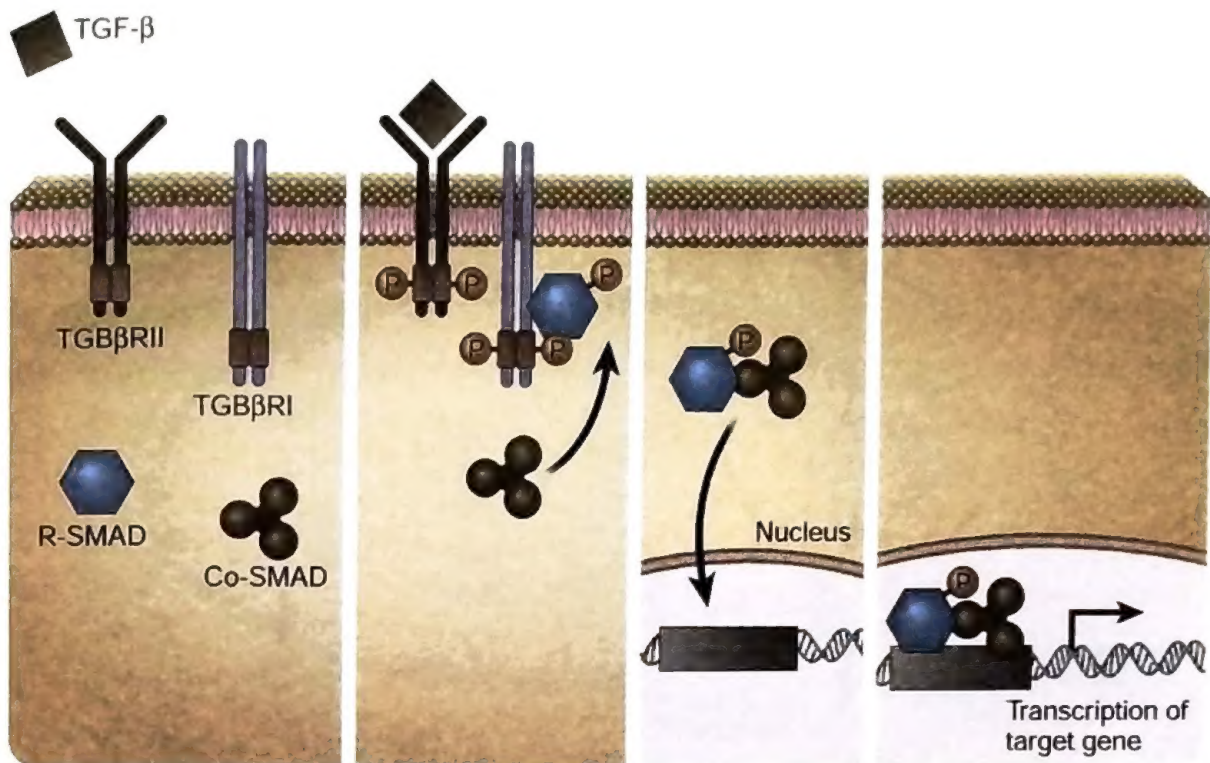
و هم دارای یک دومین فعال‌سازی باشد که بتواند آغاز نسخه‌برداری را تسهیل نماید. سه پروتئین $\text{NF-}\kappa\text{B}$ دارای دومین‌های شبه REL و دومین‌های فعال‌سازی است این سه پروتئین P65/REL-A، REL-B و c-REL می‌باشند. پروتئین‌های $\text{NF-}\kappa\text{B}_1/\text{REL}$ ، RELB و c-REL می‌باشند. پروتئین‌های $\text{NF-}\kappa\text{B}_1/\text{p50}$ و $\text{NF-}\kappa\text{B}_2/\text{p52}$ دارای یک دومین شبه REL متصل شونده به DNA اما فاقد دومین‌های فعال‌سازی هستند. $\text{NF-}\kappa\text{B}_1$ به طور نمونه هتروداایمرهای فعال با P65/REL-A یا با c-REL و $\text{NF-}\kappa\text{B}_2$ با REL-B تشکیل می‌دهد.

دو مسیر برای فعال شدن $\text{NF-}\kappa\text{B}$ وجود دارد به نام‌های مسیر متعارف و مسیر نامتعارف (شکل ۲۶-۷). عمده محرک‌هایی که $\text{NF-}\kappa\text{B}$ را فعال می‌کنند، این کار را از طریق القای مسیر متعارف انجام می‌دهند (همان‌گونه که از نامش برمی‌آید). این مسیر از طریق تعدادی از پذیرنده‌های دخیل در التهاب نظیر TLRها، IL-1R و برخی اعضای خانواده TNFR مانند TNFR1 فعال می‌گردد. همچنین این مسیر در زمینه فعال‌سازی لنفوسیت‌ها از طریق BCR و TCR نیز فعال می‌شود. مسیر متعارف منجر به لوکالیزه شدن هسته‌ای هتروداایمرهای $\text{NF-}\kappa\text{B}_1$ فعال از نظر نسخه‌برداری به همراه P65/REL-A یا c-REL می‌گردد. $\text{NF-}\kappa\text{B}_1/\text{P50}$ به صورت طبیعی حاوی بخش‌های مستقر در سیتوزول متصل به یک مهارکننده $\text{NF-}\kappa\text{B}$ به نام $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$ است و لذا در سلول‌های غیرفعال نمی‌توانند به هسته دسترسی داشته باشند (شکل ۲۶-۷ را ببینید). مسیر متعارف $\text{NF-}\kappa\text{B}$ نشان‌دار شدن و تخریب $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$ را القاء می‌نماید و به فاکتور نسخه‌برداری $\text{NF-}\kappa\text{B}$ هتروداایمر آزاد شده اجازه مهاجرت به هسته را می‌دهد. اغلب پذیرنده‌های فعال‌کننده $\text{NF-}\kappa\text{B}$ از طریق القاء این مسیر، $\text{NF-}\kappa\text{B}$ را فعال می‌نمایند. دو نوع بسیار متفاوت از وقایع پلی‌یوبیکوئیتیناسیون برای فعال شدن $\text{NF-}\kappa\text{B}$ متعارف لازم است. تعداد اندکی مراحل مشترک در مسیر متعارف وجود دارد که قابل تعمیم به همه سیگنال‌های ورودی بالادست می‌باشد.

● سیگنال‌رسانی بالادست منجر به فعال شدن یک نوع خاصی از یوبیکوئیتین لیگاز E3 می‌شود که می‌تواند یک لیزین ۶۳ از زنجیره یوبیکوئیتین را به یک پروتئین به نام



شکل ۷-۲۶. مسیر NF-κB متعارف و غیرمتعارف. مسیر متعارف در سمت چپ نمایش داده شده است. پذیرنده‌های خانواده TNF، TLRها و پذیرنده‌های آنتی‌ژنی. لیگاز E3 با القاء یا فعال می‌کنند که این لیگاز سپس NEMO/IKKγ، یک جزء از کمپلکس کیناز IκB (IKK) را پلی‌یوبیکوئیتینه می‌نماید و زنجیره‌های یوبیکوئیتین متصل به لیزین ۶۳ را به وجود می‌آورد. تجزیه IκBα منجر به ورود NF-κB فعال به هسته می‌شود. پذیرنده‌های آنتی‌ژنی PKC اختصاصی را فعال کرده که به نوبه خود باعث فعالسازی مجموعه CARMA-1/BCL10/MALT1 (نشان داده شده است) و نهایتاً IKK می‌گردد. مسیر غیرمتعارف در سمت راست نمایش داده شده است. در این مسیر، برجسته‌ترین مشخصه مسیرهای فعال شده پایین دست در پذیرنده لنفوتوکسین β و پذیرنده BAFF، فعال شدن TRAF در پایین دست این پذیرنده‌ها و همچنین عملکرد یوبی‌کوئیتیناسیون وابسته به Lys-63 می‌باشد (نشان داده نشده است). جزئیات بیشتر در متن قرار دارد. TLR، Toll-like receptor، TNF، tumor necrosis factor; TRADD، TNF receptor-associated death domain; TRAF، TNF receptor-associated factor



شکل ۲۷-۷. مسیر سیگنال‌رسانی TGF-β. دایمرهای TGF-β پردازش شده به پذیرنده TGFβRII متصل می‌شوند که یک پذیرنده دایمر سرین / ترئونین کیناز محسوب می‌گردد. TGFβRII فعال شده و سپس با دایمر TGFβRI که آن هم یک پذیرنده سرین ترئونین کیناز است همراه و فسفریله می‌گردند، TGFβRI که به صورت کاتالیتیکی فعال شده، سپس یک فاکتور رونویسی SMAD تنظیم شده با پذیرنده (یک R-SMAD نظیر SMAD2 و SMAD3) را فسفریله می‌کند که در سیتوزول قرار دارد و سپس با Co-SMAD، نظیر SMAD4، تشکیل یک هتروداایمر می‌دهد. این هتروداایمر SMAD وارد هسته شده و رونویسی ژن‌های هدف را القاء می‌کند.

هسته مهاجرت کند (شکل ۲۶-۷ را ببینید).

سیگنال‌رسانی TGF-β

TGF-β₁ (Transforming growth factor-β₁) یک فاکتور رشد مهم در بیولوژی سلول‌های T و B می‌باشد. این سایتوکاین عضوی از خانواده بزرگ TGF-β و از نظر ساختاری مرتبط با فاکتورهای رشد است که به طور گسترده مورد مطالعه قرار گرفته است و در بسیاری از جنبه‌های تکاملی در مهره‌داران و بی‌مهرگان و نیز در ترانسفورماسیون سلولی در سرطان، نقش اساسی دارد. در طی تمایز سلول‌های T، TGF-β در تکامل و گسترش سلول‌های T تنظیمی (فصل ۱۵ را ببینید) و سلول‌های Th17 (فصل ۱۰ را ببینید) نقش دارد. در ایمنی هومورال، TGF-β برای تعویض کلاس به IgA ضروری می‌باشد (فصل ۱۲ را ببینید).

TGF-β تازه سنتز شده در گلژی به دو بخش شکسته

نشده، پیش‌سازهای P100 به REL-B متصل می‌شود و کمپلکس P100/REL-B تا زمانی که P100 به P52 تبدیل نشود نمی‌تواند وارد هسته گردد. این مسیر در پایین دست تعداد معدودی از پذیرنده‌های سیگنال‌رسان اعضای خانواده TNFR، شامل پذیرنده لئفوتوکسین β (LTBR) که ارگانوژنر اعضای لنفاوی را پیش می‌برد و ریسپتور BAFF (BAFFR) که بقای سلول‌های B را تسهیل می‌کند، فعال می‌گردد. پذیرنده‌هایی نظیر LTβR و BAFFR که مسیر نامتعارف NK-κB را القا می‌کنند، همچنین از TRAF‌ها برای فعال کردن کینازی به نام NIK استفاده می‌کنند که به نوبه خود کمپلکس IKK-like که حاوی همودایمرهای IKKα است را فعال می‌کند. این روند به فسفریله شدن P100، که نشانه گذاری آن برای یوبی کوئیتینه شدن و تخریب آن در سیتوزول می‌انجامد منجر به تولید کمپلکس نامتعارف P52/REL-B NF-κB می‌گردد لذا این کمپلکس می‌تواند به

خلاصه

- پذیرنده‌های سیگنال‌رسان که بر روی سطح سلول قرار دارند و عموماً سیگنال‌رسانی را در سیتوزول آغاز می‌نمایند، که توسط یک فاز هسته‌ای که در طی آن بیان ژن دستخوش تغییر می‌گردد، دنبال می‌شود.
- انواع متفاوتی از پذیرنده‌های سیگنال‌رسان در ایمنی ذاتی و آدپتیو مشارکت می‌نمایند و رایج‌ترین دسته از آنها پذیرنده‌های ایمنی می‌باشند که متعلق به یک خانواده پذیرنده‌ای می‌باشند که در آن تیروزین کینازهای غیرپذیرنده‌ای، موتیف‌های ITAM حاوی تیروزین موجود بر روی دم‌های سیتوپلاسمی پروتئین‌ها را در مجموعه پذیرنده فسفوریله می‌کند.
- برخی از انواع دیگر پذیرنده‌های ایمونولوژیک شامل خانواده تیروزین کیناز پذیرنده‌ای، پذیرنده‌های هسته‌ای، پذیرنده‌های سرپنتین متصل به پروتئین G هتروتریم و پذیرنده‌های خانواده Notch می‌باشند.
- پذیرنده‌های آنتی‌ژنی، همچنین پذیرنده‌های IgFc روی سلول‌های B و T عضوی از خانواده پذیرنده ایمنی می‌باشند.
- پذیرنده‌های آنتی‌ژنی می‌توانند محصولات متنوع گسترده‌ای براساس میل پیوندی و ظرفیت آنتی‌ژن تولید نمایند که قادرند تعداد متفاوتی ITAMها را فرا خوانند.
- کمک پذیرنده‌ها نظیر CD4 یا CD8 بر روی سلول‌های T و CD21(CR2) روی سلول‌های B، سیگنال‌رسانی پذیرنده‌های آنتی‌ژنی را افزایش می‌دهند. کمک پذیرنده‌ها به همان کمپلکس آنتی‌ژنی که توسط پذیرنده آنتی‌ژن شناسایی می‌شود، متصل می‌شوند.
- سیگنال‌رسانی پذیرنده‌های آنتی‌ژنی می‌تواند توسط پذیرنده‌های مهاری نظیر CD22 و PD-1 که حاوی موتیف‌های ITIM سیتوزولی و گاه ITSM می‌باشند، تضعیف می‌شود.
- کمپلکس TCR از زنجیره‌های TCR α و β که در شناسایی آنتی‌ژن مشارکت می‌نمایند و نیز از زنجیره‌های سیگنال‌رسان حاوی ITAM، CD3، δ و ϵ و همچنین همودایمر ζ تشکیل شده است. هر یک از زنجیره‌های CD3 حاوی یک ITAM می‌باشد در حالی

می‌شود، یک پپتید C- ترمینال برای تشکیل فرم غیرفعال سایتوکین که دایمریزه می‌شود و یک پیش‌دومین N- ترمینال به نام LAP (Latency-associated peptide) که آن هم دایمریزه شده و به دایمر $TGF-\beta$ غیرفعال، به صورت متصل باقی می‌ماند. پس از ترشح، دایمر LAP که هنوز به دایمر $TGF-\beta$ غیرفعال متصل است، به صورت کووالان (با تشکیل پیوندهای دی‌سولفیدی) با پروتئین خاصی در ماتریکس خارج سلولی که به عنوان کمپلکس نهفته (Latent) شناخته می‌شود، ارتباط برقرار می‌کند. اینتگرین‌های αV موجود بر سلول‌های دیگر به LAP متصل شده و سپس اینتگرین فعال شده با اعمال نیروی فیزیکی منجر به گسست کمپلکس نهفته و آزاد شدن دایمر فعال $TGF-\beta$ می‌گردد. سپس، دایمرهای $TGF-\beta$ در سطح سلول مجاور به پروتئین پذیرنده $TGF\beta RII$ دایمر متصل می‌شود. سلول‌های پستانداران دارای هفت پذیرنده مختلف از خانواده $TGF-\beta$ تیپ I و پنج پذیرنده متفاوت تیپ II می‌باشند. پروتئین‌های $TGF\beta RI$ و $TGF\beta RII$ هر دو، پروتئین‌های دایمر غشاء‌گذر هستند که دومین خارج سلولی آنها به $TGF-\beta$ متصل شده و دم سیتوزولیک آنها حاوی دومین‌های سرین / ترئونین کیناز می‌باشند. پس از اتصال به $TGF\beta RII$ ، این پذیرنده به صورت کاتالیتیکی فعال شده و $TGF\beta RI$ را فسفوریله و فعال می‌کند. سپس، $TGF\beta RI$ که به صورت کاتالیتیکی فعال شده، فاکتورهای نسخه‌برداری تنظیم شده پذیرنده سیتوزولی از خانواده SMAD و یا R-SMAD (نظیر SMAD2 یا SMAD3)، را فسفوریله می‌کند که پس از آن تمایل زیادی به یک CO-SMAD نظیر SMAD4 پیدا می‌کند. کمپلکس R-SMAD-CO-SMAD سپس وارد هسته شده و رونویسی از ژن‌های هدف $TGF-\beta$ را القاء می‌کند (شکل ۲۷-۷). این ژن‌های هدف بسته به نوع سلول متفاوت می‌باشند. به عنوان مثال، در القای سلول‌های T تنظیمی محیطی یا القایی (فصل ۱۵ را ببینید)، سیگنال‌رسانی $TGF-\beta$ بیان فاکتور رونویسی FOXP3 را القاء می‌نماید که جهت رشد و عملکرد مهاری این سلول‌های T تنظیمی، ضروری می‌باشد.

- که هر زنجیرهٔ دارای سه ITAM است.
- اتصال لیگاند به TCR باعث فسفوریله شدن تیروزین در ITAM های CD3 و ζ توسط کینازهای خانواده SRC می گردد و فراخوانی ZAP70 به ITAM های فسفریله می شود. هر دومین SH2 از ZAP70 به یک تیروزین فسفوریله از ITAM متصل می شود. ZAP70 فعال شده واحدهای تیروزین آداپتورها را فسفوریله می نماید و آنزیم های پایین دست به سیگنالوزوم فراخوانده می شوند.
 - آنزیم هایی همچون RAS و RAC که تعویض GTP و GDP را روی پروتئین های G کوچک انجام می دهند به آغاز مسیرهای MAP کیناز کمک می نمایند. این مسیرها منجر به القاء یا فعال شدن فاکتورهای نسخه برداری همچون JUN و FOS (اجزاء فاکتور نسخه برداری AP-1) می شوند.
 - فعال شدن PLC γ 1 باعث آزاد شدن IP3 از PIP2 می شود IP3 آزادسازی کلسیم از ذخایر داخل سلولی را تحریک می نماید. تخلیه کلسیم از ذخایر داخل سلولی موجب تسهیل باز شدن کانال CRAC می گردد. CRAC کانالی ذخیره کننده بر سطح سلول بوده که مقادیر بالای کلسیم داخل سلولی را حفظ می کند. کلسیم به کالمدولین متصل می شود و پروتئین های پایین دست از جمله کلسی نورین (یک فسفاتاز که ورود فاکتور نسخه برداری NFAT به هسته را تسهیل می نماید) را فعال می نماید.
 - DAG در غشاء، زمانی که PLC γ 1، IP3 را از PIP2 آزاد می نماید، تولید می شود. DAG می تواند PKC- θ را فعال نماید که علاوه بر موارد دیگر قادر به مشارکت در فعال کردن NF- κ B می باشد.
 - یک لیپید کیناز به نام PI3 کیناز PIP2 را به PIP3 تبدیل می نماید. PIP3 می تواند پروتئین های دارای دومین PH را به غشاء پلاسمایی فرا خواند و آنها را فعال نماید. PIP3 می تواند ITK را در سلول های T و BTK را در سلول های B فعال کند. PIP3، PDK1 (کینازی که می تواند یک کیناز پایین دست را به نام AKT فسفوریله نماید) را فعال می نماید و AKT در بقاء سلولی میانجی گری می کند.
 - پذیرنده های کمک تحریکی سیگنال رسانی را به صورت مجزا از پذیرنده های آنتی ژنی آغاز می کند، اما سیگنال های خروجی از پذیرنده های آنتی ژنی و پذیرنده های کمک تحریکی در هسته اثر تقویتی دارند. پذیرنده کمک تحریکی اصلی در سلول های T، CD28 می باشد.
 - BCR از ایمونوگلوبولین متصل به غشاء و یک هتروداپیر $Ig\alpha$ و $Ig\beta$ (متصل به یکدیگر از طریق پیوند دی سولفیدی) ساخته شده است. $Ig\alpha$ و $Ig\beta$ هر دو دارای موتیف های ITAM در دم های سیتوپلاسمی خود می باشند. مسیرهای سیگنال رسانی متصل به BCR به میزان زیادی شبیه مسیرهای سیگنال رسانی پایین دست TCR می باشند.
 - تضعیف سیگنال رسانی پذیرنده ایمنی در سلول های B، سلول های T، سلول های NK و سلول های دیگری توسط پذیرنده های مهاری که غالباً دارای موتیف های حاوی تیروزین یا ITIM ها در دم های سیتوپلاسمی خود می باشند، و با فراخوانی فسفاتازها میانجی گری می شود.
 - مکانیسم مهم دیگر تضعیف سیگنال شامل یوبیکوئیتینه شدن پروتئین های سیگنال رسان توسط لیگازهای یوبیکوئیتین E3 می باشد که پروتئین ها را برای تخریب داخل سلولی نشانه گذاری می کند.
 - پذیرنده های سایتوکائینی براساس ساختار و مکانیسم های سیگنال رسانی به گروه هایی تقسیم می شوند.
 - تعداد زیادی از پذیرنده های سایتوکائینی از تیروزین کینازهای غیر پذیرنده ای به نام JAK ها استفاده می نمایند تا فاکتورهای نسخه برداری با نام STAT ها را فسفوریله نمایند. این پذیرنده ها پس از فسفریلاسیون، دایمریزه شده، به هسته مهاجرت کرده و نسخه برداری از ژن های هدف را القاء می کنند.
 - برخی از پذیرنده های سایتوکائینی همچون آنهایی که از خانواده پذیرنده TNF هستند یا سیگنال رسانی متعارف و یا غیرمتعارف NF- κ B را فعال می نمایند.
 - سیگنال رسانی متعارف NF- κ B در پایین دست تعداد زیادی از پذیرنده ها از جمله پذیرنده های سایتوکائینی خانواده TNF، TLR ها و اعضاء خانواده IL-1R و پذیرنده های آنتی ژنی فعال می شود. این مسیر شامل

cDNA clones encoding T cell-specific membrane-associated proteins. *Nature*. 1984;308:149-153; and Yanagi Y, Yoshikai Y, Leggett K, et al. A human T cell-specific cDNA clone encodes a protein having extensive homology to immunoglobulin chains. *Nature*. 1984;308:145-149 (These two reports describe the molecular cloning of the gene encoding one of the chains of the T cell receptor.)

Man K, Kallies A. Synchronizing transcriptional control of T cell metabolism and function. *Nat Rev Immunol*. 2015;15:574-584.

Mariuzza RA, Agnihotri P, Orban J. The structural basis of T-cell receptor (TCR) activation: an enduring enigma. *J Biol Chem*. 2020;295:914-925.

Trebak M, Kinet JP. Calcium signalling in T cells. *Nat Rev Immunol*. 2019;19:154-169.

B Cell Receptor Structure and Signaling

Harwood NE, Batista FD. Early events in B cell activation. *Annu Rev Immunol*. 2010;28:185-210.

Kurosaki T, Shinohara H, Baba Y. B cell signaling and fate decision. *Ann Rev Immunol*. 2010;28:21-55.

Kwak K, Akkaya M, Pierce SK. B cell signaling in context. *Nat Immunol*. 2019;20:963-969.

*Reth M. Antigen receptor tail clue. *Nature*. 1989;338:383-384 (This was the first identification of a key signaling motif called an ITAM, which is important for signaling by the BCR, the TCR and many other immune receptors.)

Signal Attenuation in Lymphocytes

Acuto O, Di Bartolo V, Michel F. Tailoring T-cell receptor signals by proximal negative feedback mechanisms. *Nat Rev Immunol*. 2008;8:699-712.

O'Leary CE, Lewis EL, Oliver PM. Ubiquitylation as a rheostat for TCR signaling: from targeted approaches toward global profiling. *Front Immunol*. 2015;6:618.

Cytokine Receptors

Brenner D, Blaser H, Mak TW. Regulation of tumour necrosis factor signalling: live or let die. *Nat Rev Immunol*. 2015;15:362-374.

Leonard WJ, Lin JX, O'Shea JJ. The γc family of cytokines: basic biology to therapeutic ramifications. *Immunity*. 2019;50:832-850.

Taniguchi K, Karin M. NF-kappaB, inflammation, immunity and cancer: coming of age. *Nat Rev Immunol*. 2018;18:309-324.

فعال شدن $IKK\beta$ در کمپلکس IKK، فسفریله شدن مهارکننده $I\kappa B\alpha$ توسط $IKK\beta$ ، یوبیکوئیتینه شدن و تخریب پروتئازومی $I\kappa B\alpha$ و انتقال NF- κB به هسته می‌باشد.

● $TGF-\beta$ به $TGF\beta RII$ متصل شده و $TGF\beta RI$ را فسفریله و فعال نموده که آن نیز به نوبه خود، R-SMAD را فسفریله و فعال می‌نماید. R-SMAD فسفریله شده سپس با CO-SMAD دایمر گردیده و این دایمر وارد هسته می‌شود و رونویسی از ژن‌های هدف را تحریک می‌کند.

SELECTED READINGS

*Indicates publications of historical interest, generally reporting the discovery of a phenomenon or process that was later shown to be of fundamental importance in the immune system. Many (but not all) of these discoveries led to Nobel Prizes for the discoverer(s). The nature of the discovery is summarized briefly in each reference.

Signal Transduction in Immune Cells

Wu N, Veillette A. SLAM family receptors in normal immunity and immune pathology. *Curr Opin Immunol*. 2016;38:45-51.

Wu X, Karin M. Emerging roles of lys63-linked polyubiquitylation in immune responses. *Immunol Rev*. 2015;266:161-174.

T Cell Receptor Structure and Signaling

Courtney AH, Lo WL, Weiss A. TCR signaling: mechanisms of initiation and propagation. *Trends Biochem Sci*. 2018;43:108-123.

Gaud G, Lesourne R, Love PE. Regulatory mechanisms in T cell receptor signalling. *Nat Rev Immunol*. 2018;18:485-497.

Geltink RIK, Kyle RL, Pearce EL. Unraveling the complex interplay between T cell metabolism and function. *Annu Rev Immunol*. 2018;36:461-488.

*Hedrick SM, Cohen DI, Nielsen EA, Davis MM. Isolation of